

Aus der Neurologischen Klinik und Poliklinik
der Freien Universität Berlin im Klinikum Steglitz
Direktor: Prof. Dr. H. Schliack

Zur Bedeutung verschiedener Risikofak-
toren bei Patienten mit ischämischem
cerebralen Insult
Eine retrospektive Untersuchung

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Rüdiger Carl Schmidt
aus Meseritz

1973



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543105_0087



Aus der Neurologischen Klinik und Poliklinik
der Freien Universität Berlin im Klinikum Steglitz
Direktor: Prof. Dr. H. Schliack

Zur Bedeutung verschiedener Risikofak-
toren bei Patienten mit ischämischem
cerebralen Insult
Eine retrospektive Untersuchung

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin



vorgelegt von
Rüdiger Carl Schmidt
aus Meseritz

Referent: Prof. Dr. H. Schliack

Korreferent: Prof. Dr. B. Bingas

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fachbereiche
der Freien Universität Berlin

Promoviert am: 14. 12. 1973



Inhaltsverzeichnis

	Seite
A) Einleitung	1
B) Literaturübersicht	5
C) Problemstellung	17
D) Methodik	18
E) Ergebnisse	31
F) Diskussion	52
G) Zusammenfassung	57
H) Literaturverzeichnis	58

E i n l e i t u n g

Der Schlaganfall ist eine der häufigsten Todesursachen. Neben den Coronarerkrankungen sind die Hirngefäßerkrankungen in den Statistiken über Todesursachen am häufigsten vertreten. So verstarben 1969 in der Bundesrepublik Deutschland 190 093 Menschen an Hirngefäßerkrankungen (121).

Man unterscheidet Hirnmassenblutungen und ischämische cerebrale Insulte. Letztere spielen die weitaus größere Rolle. Man rechnet mit etwa 8 ischämischen Insulten auf eine Massenblutung. Daß im Sektionsmaterial Massenblutungen weitaus häufiger gesehen wurden (17) liegt an der besseren Prognose der Encephalomalacien (24, 35). Richtlinien, nach denen klinisch Blutungen von Ischämien unterschieden werden können, wurden von verschiedenen Autoren angegeben (16, 40, 77, 78).

Eine Blutung in das Gehirn beginnt zumeist akuter und ist katastrophaler als andere Schlaganfallformen. Ein Beginn mit Kopfschmerzen, Erbrechen oder Krampfanfällen kommt bevorzugt bei Haemorrhagien vor; auch die schnelle Entwicklung einer Nackensteifigkeit und des Kernig'schen Zeichens sind diagnostische Hinweise. Bei einer Hirnblutung besteht zumeist eine schwere Bewußtseinsstörung in Form eines Komas, das rasch innerhalb von Sekunden oder Minuten auftritt und lange über Stunden oder Tage anhält. Tritt im Verlauf eines ischämischen Insultes ein Bewußtseinsverlust auf, dann setzt dieser nicht so schlagartig ein wie bei den Blutungen. Er ist meist nicht Initialsymptom, sondern beginnt erst kurze Zeit

nach den neurologischen Funktionsstörungen. Im allgemeinen hellen Bewußtseinsstörungen schon nach Minuten oder wenigen Stunden auf, wenn der Insult überlebt wird.

Leukozytosen (über 22 000/mm³) und beiderseits positives Babinski'sches Phänomen sind häufiger das Resultat einer Haemorrhagie als anderer Schlaganfallformen.

Praktisch pathognomonisch ist der Befund im Liquor cerebrospinalis. 73 % der Patienten mit intracerebralen Blutungen haben einen blutigen und weitere 7 % einen xanthochromen Liquor (6). Ein Druck im Liquor cerebrospinalis von 350 bis 400 mm H₂O ist ein Zeichen für eine cerebrale Blutung, ob der Liquor blutig ist oder nicht. Auch klinisch finden sich relativ häufig Hirndruckzeichen. Man kann auf der Herdseite eine Mydriasis finden als Ausdruck eines Clivus-Kanten-Syndroms. Treten im Verlauf eines ischämischen Insultes wegen eines ausgeprägten Hirnödems Hirndruckzeichen auf, entwickeln sie sich langsamer und nicht so ausgeprägt wie bei Blutungen.

Trotz aller dieser Unterschiede, die zumeist nur gradueller Natur sind, kann die Differential-Diagnose im Einzelfall erhebliche Schwierigkeiten bereiten.

Ein Sonderfall der ischämischen Erweichung ist die durch eine Embolie hervorgerufene. Allerdings ist eine klinische Differenzierung zwischen Embolie und Thrombose erheblich schwieriger als zwischen Blutung und Erweichung. Wenn es auch üblich ist, Insulte bei bestehendem Mitral- und auch Aortenvitium von vornherein als embolisch anzusehen, so ist dieser Zusammenhang doch nicht zwingend, da

auch bei diesen Patienten atherosklerotische Veränderungen an den Hirngefäßen vorliegen können. Wahrscheinlich wird eine solche Annahme erst, wenn zuvor oder auch gleichzeitig Embolien in andere Gefäßgebiete wie die Extremitäten- oder Mesenterialarterien vorgekommen sind.

Wenn atherosklerotische Wandveränderungen im Sinne von Stenosen oder Placques der Hals- und Hirngefäße vorliegen, ist eine Differenzierung nicht mehr möglich, da eine solche Stenose, z. B. im Zusammenhang mit einem Blutdruckabfall haemodynamisch wirksam geworden sein oder auch als Emboliequelle gedient haben kann. Der letztere Mechanismus für das wiederholte Auftreten von cerebralen Ischämien am gleichen Ort oder auch an verschiedenen Orten wird in neuerer Zeit als der häufigere angesehen (103). Eine Unterscheidung erscheint aber nicht nur schwierig, sondern für diese Untersuchung auch nicht sinnvoll, da der primären Gefäßerkrankung gemeinsame Ursachen zugrunde liegen.

Verschiedene pathogenetische Mechanismen können zu einem ischämischen cerebralen Insult führen. Die weitest häufigste Ursache ist die Atherosklerose. Andere Krankheitsbilder, die zu einer Malacie führen können, sind in der Minderzahl. Dazu gehören ischämische Insulte bei Polycythämien und Thrombocytosen auf Grund der gesteigerten Blutgerinnung, ferner Arteriitiden, wie die Panarteriitis nodosa, die Thrombangitis obliterans (86, 120), das Takajasu-Syndrom (124), sowie in Einzelfällen die Riesenzellarteriitis und die spezifische Arteriitis bei Lues (31).

Auch die fibromuskuläre Hyperplasie (108) und Stenosen oder Verschlüsse der Hirngefäße durch extravasales oder infiltratives Tumorwachstum können in seltenen Fällen zu einer Malacie führen. Traumatische Thrombosierungen der Halsgefäße nach Unfällen, aber auch nach chiropraktischen Manipulationen wurden beschrieben (41, 50, 59). Auch hormonelle Faktoren scheinen eine Rolle zu spielen, worauf Schlaganfälle bei jungen Frauen vor und während der Geburt und des Wochenbettes und unter oralen Antikonzeptiva hinweisen (99, 131, 48).

L i t e r a t u r - Ü b e r s i c h t

Durch Prospektivstudien wurden mehrere Faktoren entdeckt, die das Risiko für degenerative Gefäßerkrankungen im Sinne atherosklerotischer Veränderungen beträchtlich steigern. Im wesentlichen handelt es sich um Hyperlipidämien, Diabetes mellitus, arterielle Hypertonie, Zigarettenrauchen, EKG-Kriterien für linksventrikuläre Hypertrophie sowie Übergewicht bzw. Obesitas. Daneben sollen psychische und soziale Faktoren eine Rolle spielen.

Besondere Beachtung fanden diese Faktoren zunächst bei der Untersuchung der Coronarerkrankungen und der peripheren arteriellen Durchblutungsstörungen, erst in zweiter Linie der cerebrovasculären Erkrankungen.

1. Hyperlipoproteinämien

Die Kenntnisse über diese Stoffwechselstörungen haben sich in den letzten Jahren besonders durch die Arbeiten von FREDRICKSON und Mitarbeitern beträchtlich erweitert (44, 45). Man unterscheidet 5 verschiedene Hyperlipoproteinämie-Typen, wobei der Typ II in neuer Zeit in einen Typ IIa und IIb weiter unterteilt wird (12). Sie sind u. a. durch die Erhöhung bestimmter Lipoproteine im Plasma charakterisiert. Diese können elektrophoretisch (28, 87) und mit Hilfe der präparativen Ultrazentrifuge (33, 53) ermittelt werden.

In den großen amerikanischen Prospektivstudien über Risikofaktoren und kardiovaskuläre Erkrankungen, die

zum Teil auch den Schlaganfall in ihre Untersuchungen einbeziehen, wurde fast ausschließlich der Cholesterinspiegel bestimmt. Lediglich KANNEL macht im Verlauf der Prospektivstudie von FRAMINGHAM auch Angaben über Zusammenhänge zwischen Schlaganfallrisiko und Triglycerid-Spiegel (70, 73).

Eine Typisierung der verschiedenen Hyperlipoproteinämien wurde nicht vorgenommen. Auch in Retrospektivstudien, bei denen häufiger die Triglyceride miterfaßt wurden, ist bisher eine genaue Differenzierung der Fettstoffwechselstörungen nicht durchgeführt worden.

Die Angaben über die Häufigkeit von erhöhten Plasmalipiden differieren erheblich. Die Befunde weisen jedoch darauf hin, daß dem Risikofaktor Hypercholesterinämie beim Schlaganfall nicht dieselbe Bedeutung zukommt, wie bei Koronarerkrankungen.

Keine Beziehungen zwischen Erhöhung des Cholesterinspiegels und dem Risiko einer cerebrovasculären Erkrankung fanden CHAPMAN und Mitarbeiter (27, 32), CUTLER (30), KATSUKI und HIROTA (74) sowie die Autoren der EVANS-COUNTY-Studie (61, 63). Im Gegensatz dazu konnten KANNEL und Mitarbeiter bei der FRAMINGHAM-Studie besonders bei Personen unter 50 Jahren mit erhöhten Cholesterinwerten ein erhöhtes Risiko für cerebrovasculäre Erkrankungen feststellen (69, 72, 73).

Im Verlauf der FRAMINGHAM-Studie wurden auch die Triglycerid-Spiegel bestimmt. Wie beim Cholesterin zeigte

sich bei den Triglyceriden eine positive Korrelation in den Altersgruppen unter 50 Jahren (73).

Häufiger wurden in den letzten Jahren die Serumlipide retrospektiv bei Patienten mit ischämischen cerebralen Insulten untersucht. Bei den meisten Untersuchungen zeigten sich keine Zusammenhänge zwischen Hypercholesterinämie und Schlaganfall (46, 96, 107, 122).

FELDMAN und ALBRINK (39), JAKOBSON (67), KATSUKI und Mitarbeiter (76), PEARCE und AZIZ (104) fanden dagegen bei Patienten mit cerebrovasculären Erkrankungen etwas höhere Cholesterinwerte als bei Vergleichsgruppen, ohne daß diese Unterschiede statistisch gesichert werden konnten.

HEYMAN und Mitarbeiter (64) fanden im Vergleich zu Kontrollgruppen bei Schlaganfall-Patienten durchschnittlich höhere Cholesterinwerte. Dementsprechend konnte ADLER (2) häufiger Hypercholesterinämien nachweisen. MCDOWELL und Mitarbeiter (91) sowie STEINMANN (123) konnten bei isolierter Untersuchung von Patienten, die in einem Alter unter 50 Jahren erkrankten, häufiger Hypercholesterinämien feststellen als bei gleichaltrigen Vergleichsgruppen. Dementsprechend fanden ROBINSON und Mitarbeiter (113) bei jüngeren Patienten im Durchschnitt höhere Cholesterinwerte als bei Normalpersonen.

MARSHALL und KAESER (95) untersuchten die Überlebensrate nach nicht haemorrhagischen cerebrovasculären Insulten und konnten keine Unterschiede zwischen Patienten mit erhöhten und normalen Cholesterinwerten registrieren.

PATERSON und Mitarbeiter (102) untersuchten postmortal die Schwere von atherosklerotischen Veränderungen bei 42 Männern zwischen 60 und 69 Jahren. Bei den Männern mit höheren Cholesterin-Spiegeln zeigten sich schwerere Veränderungen an den cerebralen Arterien.

RANDRUP und PAKKENBERG (111) unterscheiden zwischen Patienten mit arteriographisch nachgewiesenem thrombotischen Arterienverschluß mit erhöhten Cholesterin- und Triglyceridwerten sowie Patienten mit cerebrovasculärer Insuffizienz ohne nachweisbaren Verschluß, die keine Lipiderhöhungen zeigten.

Ein Teil dieser Autoren untersuchte gleichzeitig die Höhe der Triglyceride. Für diesen Parameter wurden von fast allen Untersuchern positive Korrelationen zu cerebrovasculären Erkrankungen angegeben (39, 76, 104). Die Triglyceridwerte der Patienten von JAKOBSON (67) lagen im Schnitt höher als bei Vergleichsgruppen. Die Unterschiede waren statistisch jedoch nicht signifikant. BENEDEK (14), der nur Patienten ohne Diabetes mellitus untersuchte, fand dagegen keine Unterschiede zwischen Patienten mit cerebraler Thrombose und gesunden Blutspendern.

PONNOUSSAMY und ABAZA (109) wiesen 1963 auf die Bedeutung der Hypertriglyceridämie als "biologisches Zeichen der Atheromatose" hin, nicht nur für cerebrovasculäre Erkrankungen, sondern auch ganz besonders für Coronarerkrankungen. Allerdings sind ihre Fallzahlen sehr gering. Auch SCHRADER, BÖHLE und BIEGLER (116) betonten schon 1960, daß Triglyceriderhöhungen bei der Atherosklerose häufiger

sind als Erhöhungen des Cholesterins und der Phospholipide.

2. Diabetes mellitus

Die Bedeutung des Diabetes mellitus für die Entstehung cerebrovasculärer Erkrankungen ist dagegen kaum umstritten. Nur wenige Autoren sind der Auffassung, daß keine Zusammenhänge zwischen cerebrovasculären Erkrankungen und Diabetes mellitus bestehen (42, 88, 127).

Pathologisch-anatomische Studien (5, 13, 51, 68) ließen eine Korrelation zwischen Diabetes mellitus und Häufigkeit sowie Schwere von atherosklerotischen Veränderungen der Hirngefäße erkennen. A.B. BAKER und Mitarbeiter (8) wiesen nach, daß bei Vorliegen eines Diabetes mellitus die Häufigkeit der cerebralen Atherosklerose bei Personen jenseits der 4. Lebensdekade verdoppelt ist; außerdem liegen bei ihnen höhere Schweregrade vor.

Die Prospektiv-Studien in TECUMSEH (100), FRAMINGHAM (69) und EVANS-COUNTY (61) lassen ein deutlich erhöhtes Risiko für cerebrovasculäre Erkrankungen bei Diabetikern erkennen. Nach HEYDEN und HAMES (61) ist das Risiko bei Diabetikern zwischen 2 und 6 mal so hoch, wie bei Nichtdiabetikern für die unterschiedlichen Geschlechts- und Rassengruppen.

In Retrospektiv-Studien fand sich eine manifeste diabetische Stoffwechsellage bei Patienten mit cerebralem ischämischen Insult zwischen 12 und 30 % aller Fälle (2, 10, 65, 75, 92, 96). ROBINSON und Mitarbeiter (112), ERBSLÖH und ROMPEL (38), LOUIS und MCDOWELL (89) gaben einen prozentualen Anteil um 20 % an, wobei die Letzteren nur Patienten unter

50 Jahren untersuchten.

Orale Glukosetoleranztests bei Patienten ohne manifesten Diabetes mellitus wurden von BÖHLE und SCHRADER (20) durchgeführt, die bei 39 % der Patienten mit cerebrovasculären Erkrankungen eine pathologische Glukosetoleranz fanden. Von den nicht diabetischen Patienten von GERTLER und Mitarbeitern (47) hatten 59 % einen asymptomatischen Diabetes mellitus.

JAKOBSON (67) fand bei 21,4 % mit der oralen Glukosebelastung einen asymptomatischen Diabetes mellitus und in weiteren 29 % einen latenten Diabetes mellitus durch einen Prednisolon-Glukose-Toleranztest (PGTT). JAKOBSON weist auf Zusammenhänge zwischen Kohlenhydrat- und Fettstoffwechselstörungen hin. Er fand eine positive Korrelation zwischen Höhe der Triglyceridkonzentration im Serum und dem 2-Stunden-Blut-Glukose-Wert während des PGTT, aber nicht zwischen Cholesterin-Wert und Glukosetoleranz.

3. Arterielle Hypertonie

Der Hypertonus wird von allen Autoren als wesentlicher Faktor gerade für die Genese der cerebrovasculären degenerativen Erkrankungen angesehen. Er scheint hierbei eine größere Rolle zu spielen, als für den Herzinfarkt. Allerdings sind die von den verschiedenen Autoren angegebenen Prozentzahlen schwer vergleichbar, da nur selten die gleichen Kriterien für das Vorliegen eines Hypertonus angewandt wurden; oft wurden sie überhaupt nicht erwähnt. Einige Autoren registrierten lediglich eine Erhöhung des diastolischen Blutdruckwertes,

wie LOUIS und MCDOWELL (89), die bei 32 von 56 Patienten mit Schlaganfall von 50 Jahren und jünger einen diastolischen Blutdruck von 100 mm Hg und mehr gefunden haben. GERTLER und Mitarbeiter (46) konnten bei Anwendung der WHO-Kriterien bei 42 % von ischämischen cerebrovasculären Erkrankungen erhöhte Blutdruckwerte feststellen. In dieser Gruppe von Patienten lag auch der durchschnittliche Blutdruckwert höher als bei gesunden Kontrollen.

In den Prospektiv-Studien von LOS ANGELES (26, 27, 32), FRAMINGHAM (49, 69, 72, 73), EVANS-COUNTY (61, 63) und HISAYAMA (74) konnte nachgewiesen werden, daß das Risiko, cerebrovasculär zu erkranken, sowohl bei erhöhten diastolischen als auch systolischen Blutdruckwerten zunimmt.

Die Angaben über Hypertonie-Häufigkeit in Retrospektiv-Studien schwanken bei Anwendung unterschiedlicher Kriterien zwischen 23 und 70 % (2, 42, 46, 75, 92, 93, 96, 101, 112). Die häufigsten Angaben liegen um 50 %. (10, 24, 38, 89). Trotz dieser weiten Streuung finden sich erhöhte Blutdruckwerte in den Patientengruppen immer häufiger, soweit Vergleiche mit Kontrollgruppen vorliegen.

Auch in Autopsie-Studien, in denen das Herzgewicht als Indikator für das Vorliegen einer Hypertonie gewertet wurde, zeigt sich, daß die Veränderungen an den cerebralen Gefäßen bei Hypertonikern stärker ausgeprägt sind (7, 15, 66, 90, 134).

A.B. BAKER und Mitarbeiter (9) untersuchten nicht nur Zusammenhänge zwischen atherosklerotischen Veränderungen am Circulus Willisii und Herzgewicht, die denen der anderen Autoren entsprechen, sondern auch zwischen Gefäßveränderungen und klinischen Angaben über einen Hypertonus. Hierbei waren die Korrelationen noch enger.

Nach einem Schlaganfall waren bei den Untersuchungen von R.N. BAKER und Mitarbeitern (10) sowie MARSHALL und KAESER (95) Hypertonie und Überlebensrate negativ korreliert. Dieser Befund wird von ADAMS (1) in Frage gestellt. CARTER (25) und MARSHALL (94) vergleichen die Prognose von Schlaganfall-Patienten mit behandeltem und unbehandeltem Hypertonus. Das erneute Auftreten von cerebrovasculären Ereignissen war in der behandelten Patientengruppe signifikant geringer.

HOOD und Mitarbeiter (65) sahen bei 1000 behandelten Hypertonikern in der Folge eine Abnahme der Todesrate an cerebrovasculären Erkrankungen, während die Häufigkeit der Todesfälle durch Herzinfarkt gleich blieb.

4. Übergewicht:

Wegen der bekannten Zusammenhänge zwischen Übergewicht und Hypertonus nahmen CHAPMAN und Mitarbeiter (27) an, daß auch höheres Körpergewicht mit einem höheren Insultrisiko belastet sei. Sie konnten jedoch solche Zusammenhänge im Rahmen der Los Angeles-Herzstudie nicht sicher herausarbeiten. Es zeigte sich lediglich ein Trend zu erhöhtem Risiko von cerebralen Thrombosen mit ansteigendem Gewicht. HEYDEN und Mitarbeiter (60, 62, 63) fanden Zusammenhänge zwischen Körpergewicht und Insultrisiko,

wobei dem Anstieg des Körpergewichts nach dem 20. Lebensjahr eine besondere Bedeutung zukommt. Beim Herzinfarkt konnten ähnliche Beziehungen nicht festgestellt werden.

In der FRAMINGHAM-Studie (69, 72) zeigte sich eine positive Korrelation zwischen Körpergewicht und Angina pectoris-Häufigkeit sowie plötzlichem Herztod, jedoch nicht sicher zum Schlaganfall-Risiko. KATSUKI und Mitarbeiter (74) fanden bei einer Prospektiv-Studie in Japan ebenfalls keine solchen Zusammenhänge.

Die Befunde retrospektiver Studien differieren ebenfalls. So fanden BERKSON und STAMLER (15), daß Todesfälle an cerebrovasculären Erkrankungen häufiger beim Menschen mit Übergewicht vorkommen. Auch PAFFENBERGER und WING (101) finden eine solche positive Korrelation im Vergleich zu gesunden Gleichaltrigen. Bei STEINMANN'S 628 Patienten spielt das Übergewicht dagegen keine statistisch signifikante Rolle (122).

Pathologisch-anatomische Befunde teilen A.B. BAKER und Mitarbeiter mit (7, 8), die stärkere atherosklerotische Veränderungen an den Hirngefäßen bei adipösen Menschen fanden. Allerdings liegt der Beginn im gleichen Lebensalter wie bei Normalgewichtigen. Außerdem weisen die Autoren darauf hin, daß unter den Adipösen auch mehr Hypertoniker sind.

5. Rauchgewohnheiten:

Daß starker Zigarettenkonsum einen ganz wesentlichen Faktor in der Genese der Coronarerkrankungen und auch der

peripheren arteriellen Durchblutungsstörungen darstellt, ist unbestritten (71, 129, 130). Eindeutige Zusammenhänge zwischen Zigarettenrauchen und cerebrovasculären Erkrankungen lassen sich dagegen nicht darstellen. Zwar fanden KANNEL und Mitarbeiter (72) in FRAMINGHAM bei den Männern einen Trend, mit zunehmendem Zigarettenkonsum häufiger cerebrovasculär zu erkranken, KATSUKI und HIROTA (74) konnten solche Zusammenhänge in der Prospektiv-Studie von HISAYAMA jedoch nicht feststellen.

HAMMOND und HORN (52) beobachteten 187 783 Männer zwischen 50 und 69 Jahren über 44 Monate, deren Rauchgewohnheiten erfragt worden waren. In dieser Zeit verstarben davon 11 870. Im Vergleich zu Nichtrauchern verstarben unter den regelmäßigen Zigarettenrauchern 52,1 % mehr an Coronarerkrankungen, aber nur 4,8 % mehr an cerebrovasculären Erkrankungen.

PAFFENBERGER und WING (101) sahen, daß 45 % ihrer Schlaganfall-Patienten während der College-Zeit regelmäßig geraucht hatten, aber nur 31 % der Kontrollen.

BALOW und Mitarbeiter (11) und STEINMANN (122) fanden in ihren Patientengruppen keine Unterschiede in den Rauchgewohnheiten gegenüber den Vergleichsgruppen. Bei HEYDEN (57, 58) waren dagegen 77 % der Patienten mit extrakranieller Karotisthrombose Raucher gegenüber 57 % der Kontrollpatienten. Unter FOGELHOLMS Patienten mit thrombotischem Verschuß rauchten 88 % der Männer regelmäßig Zigaretten (42).

6. Herzkrankheiten und EKG-Veränderungen:

Präexistente Herzerkrankungen, zumeist durch pathologische EKG-Befunde belegt, insbesondere eine linksventrikuläre Hypertrophie, erhöhen das Risiko eines cerebralen Insultes. Zu diesem Ergebnis kommen die Prospektiv-Studien von FRAMINGHAM, EVANS-COUNTY und HISAYAMA (61, 63, 69, 72, 74). Nach KANNEL und Mitarbeitern (72) erhöhen diese präexistenten EKG-Anomalien das Risiko für cerebrovasculäre Ereignisse stärker als für einen Herzinfarkt.

Auch die Überlebensrate nach einem Schlaganfall wird deutlich gemindert, wenn EKG-Veränderungen vorliegen (95).

Abnorme EKG-Befunde wurden retrospektiv bei Patienten mit cerebrovasculären Erkrankungen ebenfalls häufiger gefunden als bei Vergleichsgruppen (30, 38, 42). Allerdings sind die Auswahlkriterien bei allen Untersuchungen different und die absoluten Zahlen kaum vergleichbar.

STEINMANN (122) fand bei 242 Patienten nur in einem Fünftel der Fälle ein normales EKG. 15 % hatten einen alten Herzinfarkt, selten kam ein frischer Herzinfarkt vor. 63 % hatten weitere Störungen, oft lag eine Linkshypertrophie vor. Vorhofflimmern und Extrasystolie bestand häufiger als bei Vergleichsgruppen.

Auf die besondere Bedeutung vorübergehender Herzrhythmusstörungen weisen WALTER und Mitarbeiter (128) hin, die bei 39 Patienten mit vorangegangener cerebraler

Ischämie das EKG über 10 Stunden kontinuierlich ableiteten, bei denen im Routine-EKG keine Auffälligkeiten festgestellt worden waren. Hiervon hatten 10 Patienten zeitweilig Bradycardien unter 40/Minute, Tachycardien über 100/Minute oder einen hochgradigen AV-Block.

Problemstellung

Die Ergebnisse retrospektiver Studien über die Häufigkeit verschiedener Risikofaktoren bei Patienten mit cerebrovasculären Erkrankungen sind widersprüchlich. Dafür könnten folgende Punkte mitverantwortlich sein:

1. Die Patientenauswahl erfolgte nach unterschiedlichen Kriterien.
2. Der Zeitpunkt der Untersuchung nach einem apoplektischen Insult kann von entscheidender Bedeutung sein, bei vielen Studien fehlen diesbezügliche Angaben.
3. Die Patienten wurden teils ambulant, teils stationär, also unter verschiedenen Umweltbedingungen untersucht.
4. Die einzelnen Risikofaktoren können in verschiedenen Ländern durchaus unterschiedliche Bedeutung haben, da Lebens- und Ernährungsgewohnheiten und das genetische Material differieren.
5. Bei den meisten Untersuchungen fehlen Angaben über das gleichzeitige Vorliegen von Coronar-erkrankungen oder peripheren arteriellen Durchblutungsstörungen. Es kann nicht ausgeschlossen werden, daß einzelne Risikofaktoren einen Einfluß auf die Lokalisation der Gefäß-Erkrankungen haben. Bei gleichzeitigem Befall anderer Gefäßgebiete könnte sich ein unterschiedliches Bild in der Häufigkeit

dieser Risikofaktoren ergeben.

In der vorliegenden Arbeit wurde bei 104 Patienten mit ischämischem cerebralen Insult die Häufigkeit folgender potentieller Risikofaktoren untersucht:

Hypercholesterinämie,
Hypertriglyceridämie,
manifeste und asymptomatische Diabetes mellitus,
systolische und diastolische arterielle Hypertonie,
Übergewicht und
Zigarettenkonsum.

Bei Vorliegen einer Fettstoffwechselstörung wurde eine genaue Differenzierung in die verschiedenen Hyperlipoprotei-
nämie-Typen nach FREDRICKSON durchgeführt.

Auf das gleichzeitige Vorliegen von Coronarerkrankungen und peripheren arteriellen Durchblutungsstörungen wurde geachtet.

Entsprechende Untersuchungen bei Vergleichskollektiven ohne nachweisbare degenerative Gefäßerkrankungen wurden durchgeführt.

M e t h o d i k

Patientenauswahl

A) Patienten mit ischämischem cerebralen Insult.

Es wurden in der neurologischen und in der medizinischen Klinik und Poliklinik im Klinikum Steglitz in Berlin 104 Patienten (58 Männer und 46 Frauen), die nach Klinik und Verlauf einen ischämischen cerebralen Insult erlitten hatten, untersucht.

Die Patienten verteilten sich auf verschiedene Altersgruppen wie folgt:

7 Patienten von weniger als 40 Jahren,
20 Patienten zwischen 40 und 49 Jahren,
31 Patienten zwischen 50 und 59 Jahren,
37 Patienten zwischen 60 und 69 Jahren,
9 Patienten waren 70 Jahre und älter.

Maßgebend für die Aufnahme der Patienten in dieser Untersuchung war die weitgehende Rehabilitation. Denn nur normale Eß- und Lebensgewohnheiten können vergleichbare Werte besonders der Stoffwechselsituation ergeben. Daraus erklärt sich die relative Häufigkeit von jüngeren Patienten in diesem Kollektiv. Der überwiegende Teil der Patienten wurde ambulant untersucht.

Von den 104 Patienten hatten 16 Ischämien im Versorgungsgebiet der Aa. vertebrales-basilares (56, 85), darunter 3 ein angiographisch gesichertes "Subclavian-Steal"-Syndrom (29, 127), der Rest hatte Ausfälle im Versorgungsgebiet der Karotiden, darunter zu über 50 % A. cerebri media-Syndrome (97), Tab. 1).

	links	rechts	zusammen
A. cerebri media	37	9	46
A. cerebri ant.	5	5	10
A. cerebri post.	2	4	6
A. carotis int. (nicht näher lokalisierb)	12	17	29
Hirnstamm			13
„Subclavian - Steal - Syndrom“			3

Tabelle 1
Lokalisation von 107 ischämischen cerebralen Insulten
bei 104 Patienten nach klinischen Gesichtspunkten.

33 Patienten wurden angiographiert. Nur in einem Fall war das Angiogramm völlig unauffällig. 9 Patienten hatten multiple atherosklerotische Placques ohne stärkere Stenosen, davon 4 überwiegend im extracraniellen und 5 mehr im intracraniellen Gefäßgebiet. 3 Patienten zeigten ein "Subclavian-Steal"-Syndrom, in je einem Fall lag ein Verschluß bzw. eine hochgradige Stenose der A. cerebri media vor. 8 Patienten hatten Verschlüsse einer oder beider Karotiden oder einer Vertebralarterie, davon 4 zusätzliche Stenosen in anderen großen Halsarterien, 10 Patienten hatten eine oder mehrere Stenosen der großen Halsgefäße.

Eine Unterscheidung zwischen Thrombosen und Embolien wurde wegen der oben angeführten Gründe nicht vorgenommen (103), es sei jedoch hier erwähnt, daß bei einem Patienten ein Mitralvitium vorgelegen hat, ohne daß Embolien in andere Gefäßgebiete vorausgegangen waren. Bei diesem und 5 weiteren Patienten bestand eine absolute Arrhythmie bei Vorhofflimmern.

2 Frauen nahmen vor und zum Zeitpunkt des Insultes orale Antikonzeptiva ein, von denen die eine den cerebralen Insult mit 28 Jahren, die andere mit 49 Jahren erlitt. Die Untersuchung wurde nach mehrmonatigem Absetzen der Antikonzeptiva durchgeführt. 1 Patient hatte eine Polycythämia vera. Er wurde aber zum Zeitpunkt des Ereignisses bereits 3 Jahre lang behandelt. Das Blutbild war im Jahre des Insultes unauffällig.

Bei allen Patienten lag das Schlaganfallereignis mindestens 4 Wochen und bis zu 6 Jahren zurück. In allen Fällen waren noch neurologische Ausfallerscheinungen vorhanden oder es lagen eindeutige Unterlagen, wie z. B. Angiographien über einen durchgemachten ischämischen cerebralen Insult vor.

Der Zeitpunkt von mindestens 4 Wochen nach Eintritt des Insultereignisses wurde aus zwei Gründen gewählt:

1. Wächst mit Abstand vom akuten Ereignis die diagnostische Sicherheit,
2. sind erhöhte Triglyceridwerte bei Nahrungskarenz oder hypokalorischer Ernährung, wie sie in den ersten Tagen nach einem Schlaganfall im allgemeinen vorliegen, häufig normalisiert.

So fand sich ein Anstieg der Triglyceridwerte von der ersten Woche bis zur vierten Woche nach Eintritt des cerebralen Insultes (Tab. 2). Diese Befunde entsprechen den Mitteilungen von KATSUKI und Mitarbeitern (76) und MOLCHANOV (98). Auch die Glukosetoleranz ist in der ersten Phase nach einem cerebrovasculären Ereignis gestört (116).

B) Vergleichskollektive ohne nachweisbare cardiovasculäre Erkrankungen.

Zum Vergleich dienten

1. 350 stichprobenartig ausgewählte Patienten der medizinischen Poliklinik in einer etwa vergleichbaren

Alters- und Geschlechtsverteilung für die Häufigkeit von Fettstoffwechselstörungen,

2. 1050 nach Zufallskriterien ausgewählte Patienten der Medizinischen Poliklinik, die in 2 Altersgruppen von weniger als 50 Jahren und 50 Jahren und älter unterteilt wurden für die Häufigkeit eines manifesten Diabetes mellitus und eines Hypertonus.

	TG	Chol.
< 1 Woche	145	231
> 4 Wochen	216	236

Tabelle 2
Triglycerid-(TG) und Cholesterin-(Chol) Mittelwerte im Plasma von 12 Patienten in Abhängigkeit vom Zeitpunkt der Untersuchung nach dem Schlaganfallereignis.

Untersuchungen

1. Lipidanalytik:

Jedem Patienten wurde zweimal im Abstand von 2 bis 3 Wochen nach 12stündiger Nahrungskarenz Blut entnommen. Die Blutproben wurden durch Benetzung der Zentrifugengläser mit Heparin ungerinnbar gemacht und Plasma durch Zentrifugieren gewonnen (Stockzentrifuge, 20 Min., 1700 g). In jeder Plasmaprobe wurden die Triglyceride mit Glycerokinase enzymatisch-optisch (34, 115) und das Gesamtcholesterin mit einer modifizierten Liebermann-Burchardt-Reaktion quantitativ bestimmt; beide sind in Testkombinationen der Fa. Boehringer & Söhne, Mannheim erhältlich (Bestell-Nummer TC-GL 15989 TNAA und TC-CH Nr. 15949 TCAA).

Bei erhöhten Lipidwerten wurden Elektrophoresen auf Celluloseacetat-Membranen durchgeführt. Anfärbung mit Ölrot O (82).

Bei gleichzeitiger Erhöhung der Triglycerid- und Cholesterin-Spiegel wurde zur weiteren Differenzierung eine präparative Ultrazentrifugierung des Plasmas vorgenommen (83, 84). Das Zentrifugenröhrchen mit 4 ml Plasma wurde mit physiologischer Kochsalzlösung aufgefüllt und zentrifugiert (Spinco L 50, 105 000 g, 4° C, 20 Std.).

Die überstehende Phase enthält die Very-low-density Lipoproteine (VLDL), die unterstehende Phase die Low-

und High-density Lipoproteine (LDL bzw. HDL). Die Reinheit beider Fraktionen wurde nach quantitativer Trennung elektrophoretisch kontrolliert.

In der VLDL-Fraktion wurden die Triglycerid- und Cholesterinkonzentrationen bestimmt und der Quotient Triglyceride/Cholesterin berechnet.

In der unterstehenden Phase wurde vor und nach Präzipitation der LDL mit Manganchlorid und Heparin die Cholesterinkonzentration bestimmt (22). Durch Differenzbildung wurde die Konzentration des Cholesterinanteils der LDL, als β -Cholesterin bezeichnet, für das Plasma berechnet.

Die Differenzierung der verschiedenen Hyperlipoproteinämie-Typen erfolgte wie in Tab. 3 angegeben.

Als obere Grenzkonzentrationen wurden für die Triglyceride 200 mg/100 ml festgesetzt, für Cholesterin in Anlehnung an SCHILLING (114) in Abhängigkeit vom Lebensalter

250 mg/100 ml unter 40 Jahren,
270 mg/100 ml zwischen 40 und 49 Jahren,
290 mg/100 ml zwischen 50 und 59 Jahren und
300 mg/100 ml für 60 Jahre und mehr.

Um sekundäre Hyperlipidämien (117) nachzuweisen bzw. auszuschließen, wurden routinemäßig folgende Laboruntersuchungen durchgeführt: Blutzucker, Bilirubin, Transaminasen, Eiweiß-Elektrophorese und Kreatinin im Serum, Blutbild, BSG und Urinstatus. Lag ein

Chylo. = Chylomikronen; β bzw. prä- β = β - bzw. prä- β -Lipoproteine;
Konzentration $\downarrow$ = erniedrigt, n. = normal, $\uparrow$ = erhöht, $\uparrow\uparrow$ = stark erhöht

	Typ I	IIa	IIb	III	IV	V
Serum	rahmig	klar	klar bis trübe	klar bis trübe	klar bis trübe bis milchig	milchig bis rahmig
Triglyceride	a) $\uparrow\uparrow$ b) $\uparrow$	n.	$\uparrow$	$\uparrow$	a) $\uparrow\uparrow$ b) $\uparrow$	$\uparrow\uparrow$
Cholesterin	a) $\uparrow$ b) n.	$\uparrow$	$\uparrow$	$\uparrow$	a) $\uparrow$ b) n.	$\uparrow$
Lipoprotein-Elektrophorese	Chylo.	$\beta\uparrow$	$\beta\uparrow$ prä- $\beta\uparrow$	breite β -Bande	prä- $\beta\uparrow$	Chylo. prä- $\beta\uparrow$
Triglycerid-/Cholesterin- Quotient der VLDLP	6-10	4-6	4-6	1	4-6	6-10
β -Cholesterin	n.	$\uparrow$	$\uparrow$	n.	n. $\downarrow$	$\downarrow$

Tabelle 3
Schema zur Differenzierung der verschiedenen Hyperlipoproteinämie-Typen.
a) hochgradige Form
b) geringgradige Form

manifestester Diabetes mellitus vor, wurden die Lipiduntersuchungen erst bei gut eingestellter diabetischer Stoffwechsellage durchgeführt (Nüchtern-Blutzucker unter 130 mg/100 ml). Bei klinischem oder anamnestischen Anhalt für eine Lebererkrankung wurde zusätzlich ein Bromsulphthaleintest durchgeführt. Ebenso wurde bei Verdacht auf Schilddrüsenstörungen oder Pankreatitis verfahren. Die Einnahme von Ovulationshemmern und der Alkoholkonsum wurden erfragt.

2. Diabetes mellitus-Diagnostik

Die Nüchternblutzuckerkonzentration wurde mindestens zweimal nach 12stündiger Nahrungskarenz in Oxalat-Fluorid stabilisiertem Venenblut bestimmt. Die Blutproben wurden mit Essigsäure haemolysiert und die Glukosekonzentration wurde nach Ausschaltung störender Erythrocytenenzyme mit der Hexokinasmethode über die Messung der NADPH-Fluoreszenz bestimmt (43).

Ein manifestester Diabetes mellitus liegt nach den neuen schweizerischen Richtlinien dann vor, wenn der Nüchternblutzucker mehrfach bei Berücksichtigung der kapillär-venösen Differenzen über 1,2 g/l liegt (125).

Zur Erfassung eines asymptomatischen Diabetes mellitus wurde eine intravenöse Glukosebelastung durchgeführt. Den Patienten wurde nach Entnahme einer Nüchternblutprobe 1 ml einer 50%igen Glukoselösung pro kg Körpergewicht innerhalb von 3 - 4 Minuten injiziert. Anschließend wurden 15, 25, 35, 45 und 55 Minuten nach Beginn der Injektion Blutproben zur Glukosebestimmung entnommen (118, 119).

Der Blutzuckerabfall wurde graphisch auf semilogarithmischem Papier aufgezeichnet. Es wurde eine Gerade konstruiert und die Halbwertszeit (T) abgelesen. Daraus errechnet sich der Glukoseassimilationskoeffizient k nach der Gleichung

$$k = \frac{\ln 2}{T} = \frac{0,693}{T}$$

Ein asymptomatischer Diabetes mellitus liegt bei einem k-Wert unter 1 vor. Ein k-Wert über 1,2 wird als normal, der Zwischenbereich von 1,0 bis 1,2 als verdächtig auf eine diabetische Stoffwechsellage angesehen.

3. Arterieller Blutdruck:

Es wurde mindestens zweimal der arterielle Blutdruck im Liegen gemessen. Es wurden die 3 Blutdruckbereiche in Anlehnung an PFLANZ (105, 106) benutzt, die von der Weltgesundheitsorganisation für vergleichende epidemiologische Untersuchungen empfohlen werden (133):

Normbereich: systolisch 139 mm Hg und niedriger und
diastolisch 89 mm Hg und niedriger.

Grenzbereich: systolisch 140 mm Hg bis 159 mm Hg und / oder
diastolisch 90 mm Hg bis 94 mm Hg.

Hypertonie: systolisch 160 mm Hg und höher und / oder
diastolisch 95 mm Hg und höher.

Den Untersuchungen von PRINEAS und MARSHALL (110) zufolge ist der Blutdruck nach einem cerebralen Infarkt der früheren Blutdrucksituation vergleichbar, wenn zusätzliche Faktoren wie Schock, ein frischer Herzinfarkt oder ähnliches nicht vorliegen.

4. Relatives Körpergewicht:

Körpergewicht und Körpergröße wurden registriert. Das relative Körpergewicht wurde in % vom Idealgewicht berechnet (Metropolitan Life Insurance Company, Geigy-Tabellen, 6. Auflage, S. 588).

Als normgewichtig gelten bei dieser Untersuchung Patienten mit ± 10 % vom Idealgewicht, als übergewichtig mit 11 bis 30 % und als stark übergewichtig mit mehr als 30 % Übergewicht.

5. Nikotinabusus:

Die Patienten wurden nach Rauchgewohnheiten in 3 Gruppen eingeteilt:

- a) weniger als 10 Zigaretten pro Tag
- b) 11 bis 19 Zigaretten pro Tag
- c) 20 und mehr Zigaretten pro Tag.

3 Patienten, die angaben, 2 bis 4 Pfeifen oder 1 bis 2 Zigarren pro Tag zu rauchen, wurden in die erste Gruppe eingeordnet, sonst waren nur Zigarettenraucher in dem Patientenkollektiv.

6. Degenerative Gefäßerkrankungen anderer Lokalisation:

Die Diagnose einer Coronarerkrankung stützte sich auf

- a) EKG-Veränderungen im Sinne eines abgelaufenen Herzinfarktes mit oder ohne anamnestiche Angaben,
- b) belastungsabhängige Angina-pectoris-Beschwerden, gestützt durch eine pathologische Ergometrie.

Periphere arterielle Durchblutungsstörungen wurden angenommen, wenn anamnestiche ein Claudicatio-intermittens-Syndrom angegeben wurde und die entsprechenden peripheren Pulse nicht oder erheblich geringer als auf der Gegenseite gefunden wurden.

E r g e b n i s s e

1 a) Hyperlipidämien

Eine Erhöhung der Lipidwerte bei Patienten mit ischämischen cerebralen Insult über die angegebenen Grenzkonzentrationen für Triglyceride und / oder Cholesterin fand sich in 51 % aller Fälle. Dieser prozentuale Anteil lag mehr als doppelt so hoch wie beim Vergleichskollektiv.

Hypertriglyceridämien kamen häufiger vor als Hypercholesterinämien (Abb. 1).

Bei den Triglyceriden lagen jeweils ca. 20 % der Werte im Grenzbereich von 160 - 200 mg/100 ml sowie in den Bereichen von 200 - 300 und über 300 mg/100 ml. Jeweils etwa 10 % der Patienten hatten Cholesterinwerte zwischen 270 und 300, 300 und 330 und über 330 mg/100 ml (Tabl. 4).

Bei 23 Patienten lag ein manifester Diabetes mellitus vor. Die Lipiduntersuchungen wurden jedoch bei gut eingestellter diabetischer Stoffwechsellage durchgeführt, so daß die gefundenen Hyperlipidämien definitionsgemäß als primär zu bezeichnen waren. Bei den 2 Patientinnen, die z. Zt. des Schlaganfalles orale Antikonzeptiva eingenommen hatten, waren die Lipidbestimmungen längere Zeit nach Absetzen der Hormonpräparate durchgeführt worden. Ein Alkoholiker in der Gruppe zeigte normale Lipidwerte.

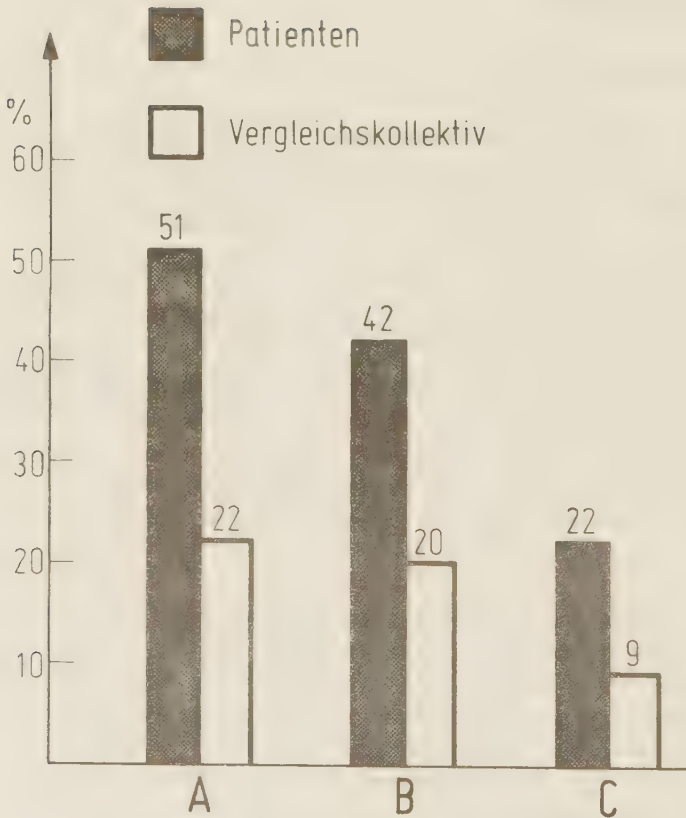


Abbildung 1

Häufigkeit von Hyperlipidämien bei Patienten mit ischämischem cerebralen Insult und einem Vergleichskollektiv ohne nachweisbare degenerative Gefäßerkrankungen.

A Erhöhung des Cholesterin- und / oder Triglyceridspiegels

B Erhöhung des Triglyceridspiegels

C Erhöhung des Cholesterinspiegels

Die Prozentangaben beziehen sich auf die Gesamtzahl der untersuchten Patienten beider Gruppen.

Bei den übrigen Patienten konnten keine Faktoren nachgewiesen werden, die zu sekundären Lipiderhöhungen führen. Sekundäre Hyperlipidämien spielten also im untersuchten Patientenkollektiv mit ischämischem cerebralen Insult keine Rolle.

TG	<160	160-200	200-300	>300
Pat.	41	19	20	24

Chol.	<270	270-300	300-330	>330
Pat.	72	11	10	11

Tabelle 4
Einteilung der Hyperlipidämien in verschiedene
Schweregrade (Lipidkonzentration in mg / 100 ml)

Patienten, bei denen sich der ischämische Insult in einem relativ frühen Lebensalter manifestierte, hatten häufiger Hyperlipidämien. So konnten in der Altersgruppe unter 50 Jahren in 55 % der Fälle erhöhte Lipidwerte gefunden werden, aber nur in 46 % der über 60-jährigen.

1 b) Hyperlipoproteinämien

Von den verschiedenen Hyperlipoproteinämietypen war der Typ IV am häufigsten nachweisbar, gefolgt vom Typ II, wobei die Typen IIa und IIb gleich häufig vorlagen. Nur bei 2 Patienten konnte ein Typ III nachgewiesen werden. Die Hyperlipoproteinämien vom Muster eines Typs I und V kamen nicht vor (Abb. 2).

Eine Abhängigkeit der Typenverteilung vom Manifestationsalter konnte nicht nachgewiesen werden. In allen Altersgruppen überwiegt der Typ IV (Abb. 3).

2. Diabetes mellitus

23 Patienten hatten einen manifesten Diabetes mellitus, der meistens bereits vor der Untersuchung bekannt war. Darunter hatten 9 Patienten leichtere Formen, die mit Diät ausreichend einstellbar waren. 11 Patienten erhielten orale Antidiabetika und 3 Patienten hatten einen insulinpflichtigen Diabetes mellitus.

Die Häufigkeit eines manifesten Diabetes mellitus stieg mit dem Alter der Patienten an. Sie lag jedoch bei jüngeren und älteren Patienten um ein mehrfaches höher als beim Vergleichskollektiv (Abb. 4).

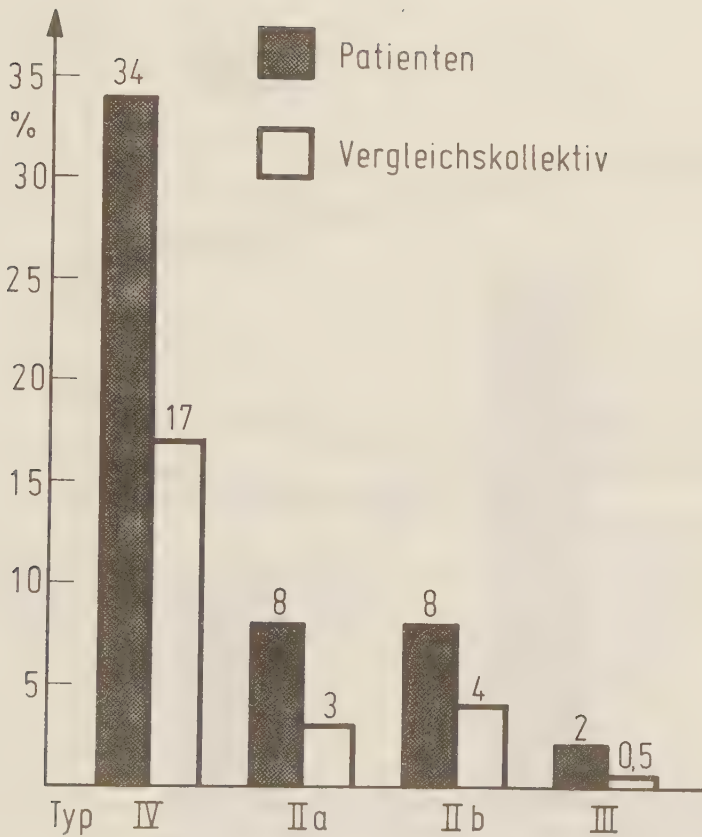


Abbildung 2

Häufigkeit der verschiedenen Hyperlipoproteinämie-Typen bei Patienten mit ischämischem cerebralen Insult und einem Vergleichskollektiv ohne nachweisbare degenerative Gefäßerkrankungen. Die Prozentangaben beziehen sich auf die Gesamtzahl der untersuchten Patienten beider Gruppen.

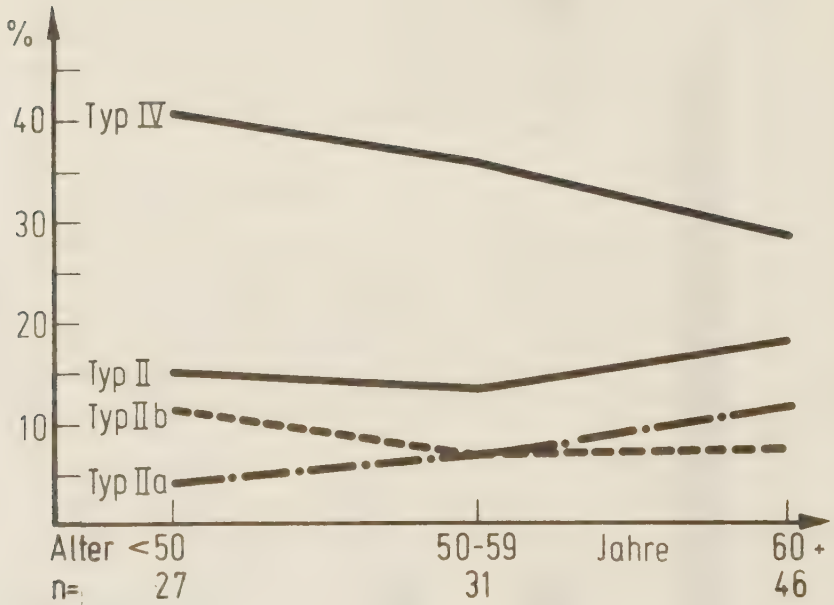


Abbildung 3

Häufigkeit der verschiedenen Hyperlipoproteinämie-Typen bei Patienten mit ischämischen cerebralen Insult in Abhängigkeit vom Manifestationsalter. Die prozentualen Angaben beziehen sich auf die Gesamtzahl der untersuchten Patienten jeder Altersgruppe (= 100 %). Die Gesamtzahl jeder Altersgruppe (= n) ist unterhalb der Abzisse angegeben.

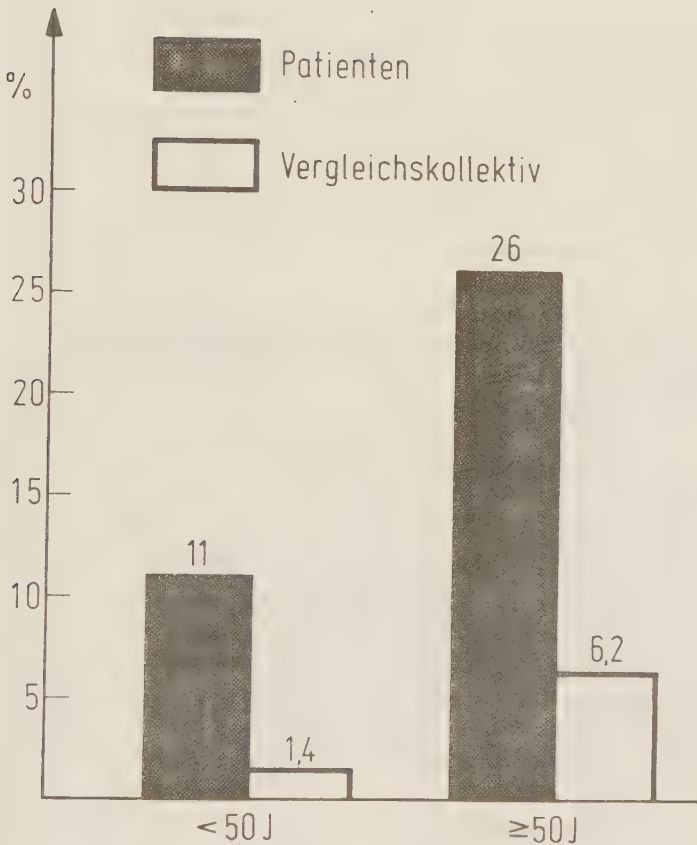


Abbildung 4
Häufigkeit von manifestem Diabetes mellitus bei Patienten mit ischämischem cerebralen Insult und einem Vergleichskollektiv ohne nachweisbare degenerative Gefäßkrankheiten in Abhängigkeit vom Lebensalter. Die prozentualen Angaben beziehen sich auf die Gesamtzahl der untersuchten Patienten beider Gruppen.

Bei 48 Patienten ohne manifesten Diabetes mellitus wurde ein intravenöser Glukosetoleranztest durchgeführt. Die Auswahl beruhte auf der Bereitschaft der Patienten, sich dieser Untersuchung zu unterziehen und richtete sich nicht nach der Höhe der Nüchtern-Blutzucker-Werte. Aus diesem Grunde scheint es berechtigt, die Ergebnisse dieser Gruppe auf das Gesamtkollektiv umzurechnen.

Bei 42 % dieser Patienten konnte ein asymptomatischer Diabetes mellitus nachgewiesen werden. Insgesamt hatten somit 64 % des Gesamtkollektives einen asymptomatischen oder manifesten Diabetes mellitus.

Zusammenhänge zum Alter der Patienten sind in Tab. 5 dargestellt.

Es bestehen deutliche Zusammenhänge zwischen Fett- und Kohlenhydratstoffwechselstörungen. Bei Patienten mit Hyperlipoproteinämien waren manifeste und asymptomatische Diabetes mellitus viel häufiger vertreten als bei der Gruppe mit niedrigen Lipidwerten. Insbesondere beim Typ IV kumulierte eine diabetische Stoffwechsellage (Abb. 5).

3. Arterielle Hypertonie

59 Patienten hatten erhöhte diastolische und / oder systolische Blutdruckwerte. Davon zeigten 9 Patienten nur eine Erhöhung des systolischen Blutdrucks.

manifestester Diabetes mellitus		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
		3	11 %	7	22,5 %	13	28,5 %	23	22 %		
kein manifestester Diab. mell.	ohne GTT	7		11		15		33			
	norm. GTT	8	53%+	6	46%+	7	39%+	22	46%+		
	path. GTT	9	47%+	7	54%+	11	61%+	26	54%+		
asymptomat. Diab. mell.			42%*		41,5%*		45,5%*		42%*		

Alter	50 J.	50-59 J.	60 + J.	Gesamt
n =	27	31	46	104

+ % = % der durchgeführten Glucose-Toleranz-Teste

* % = $\frac{\text{Patholog. GTT}}{\text{gesamte GTT}}$ x nicht manifester Diabetes mellitus in % der Gesamtzahl der Patienten

Tabelle 5
Häufigkeit eines manifesten und asymptomatischen Diabetes mellitus bei Patienten mit ischämischem cerebralen Insult.



asymptomatischer Diabetes mellitus



manifestes Diabetes mellitus

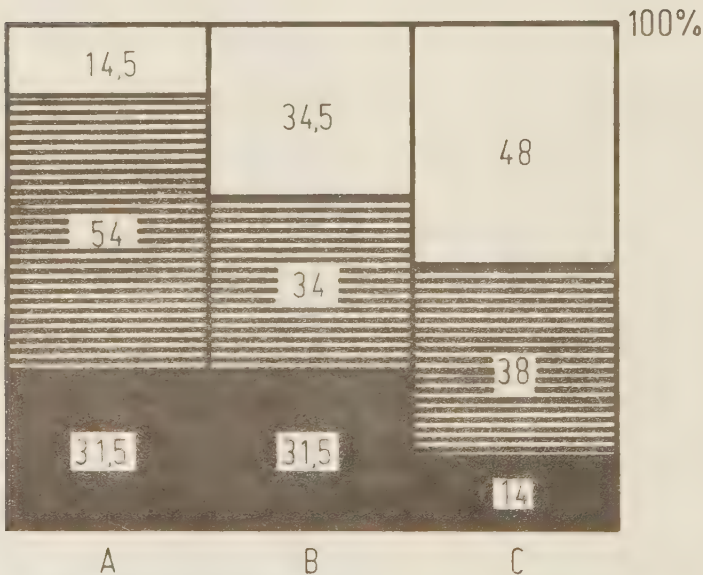


Abbildung 5

Häufigkeit einer diabetischen Stoffwechsellaage bei Patienten mit ischämischem cerebralen Insult. Die Untersuchung wurde getrennt durchgeführt bei:

- A) Patienten mit einer Hyperlipoproteinämie Typ IV
- B) Patienten mit einer Hyperlipoproteinämie Typ II
- C) Patienten mit niedrigen Lipidwerten.

Weitere 5 Patienten, die zum Zeitpunkt der Untersuchung normale oder grenzwertige Blutdruckwerte hatten, gaben an, daß zu früheren Gelegenheiten systolische Blutdruckwerte von 200 mm Hg und höher gemessen wurden, jedoch standen nur 2 davon unter einer antihypertensiven Therapie. Insgesamt boten somit 62 % der untersuchten Patienten Anhalt für eine arterielle Hypertonie.

In dem Patientenkollektiv waren erhöhte systolische und diastolische Blutdruckwerte deutlich häufiger als beim Vergleichskollektiv. Besonders groß waren die Unterschiede in der Hypertoniehäufigkeit in der Altersgruppe unter 50 Jahren (Abb. 6).

4. Übergewicht

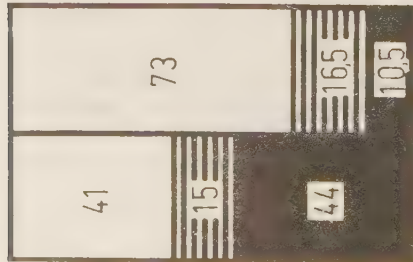
In der Abb. 7 wurde das relative Körpergewicht der Patienten dargestellt. Patienten in höherem Lebensalter waren häufiger übergewichtig als jüngere Patienten. Es zeigte sich eine positive Korrelation zwischen Übergewicht und erhöhten Lipidwerten (Abb. 8). Dies gilt insbesondere für Patienten mit einer Hyperlipoproteinämie Typ IV, die besonders häufig übergewichtig waren.

Bei den Patienten mit starkem Übergewicht konnte auch häufiger eine diabetische Stoffwechsellage nachgewiesen werden (Abb. 9).

5. Rauchgewohnheiten.

Die Rauchgewohnheiten der Patienten sind in der Abb. 10 zusammengestellt. Starke bis mittelstarke Raucher waren

100%



A B
systolisch diastolisch



normaler Blutdruck

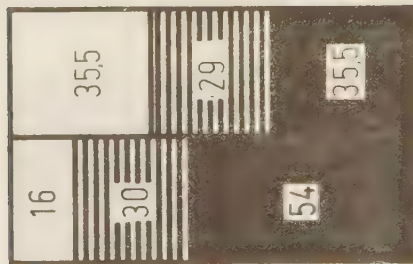


grenzwertiger Blutdruck



Hypertonus

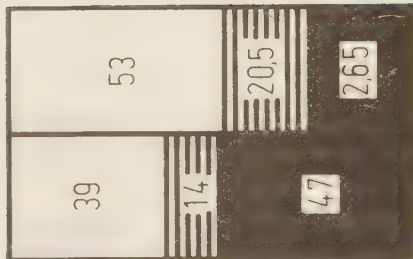
100%



A B
systolisch diastolisch

≥ 50 J

- 42 -



A B
systolisch diastolisch

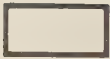
Abbildung 6

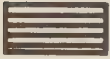
Systolische und diastolische Blutdruckwerte bei

A) Patienten mit ischämischem zerebralen Insult und

B) einem Vergleichskollektiv.

Korrelation zum Alter des Patienten

 $\pm 10\%$ des Idealgewichtes

 + 11 bis 30 %

 + >30%

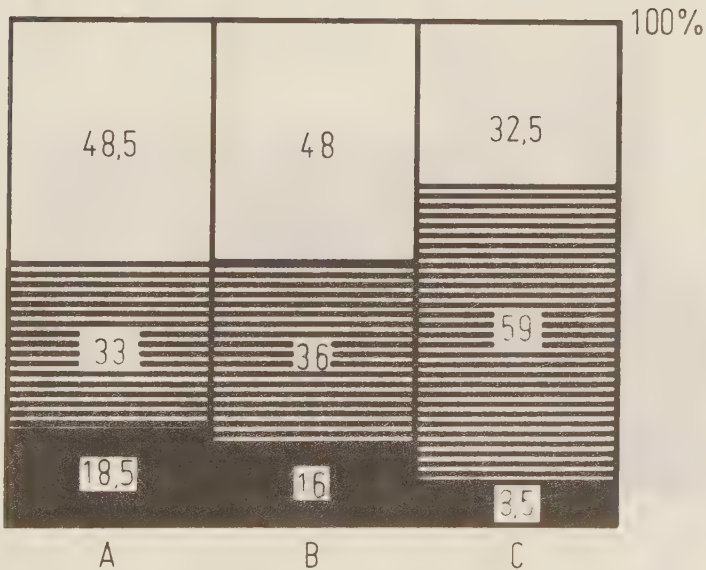


Abbildung 7

Relatives Körpergewicht bei Patienten mit ischämischen cerebralen Insult in Abhängigkeit vom Lebensalter. Angaben in Prozenten vom Idealgewicht (Berechnung nach Metropolitan Life Insurance Company, Geigy-Tabellen, 6. Auflage, S. 588).

A jünger als 50 Jahre

B 50 - 59 Jahre

C 60 Jahre und älter

 Typ II

 Typ IV

 Typ III

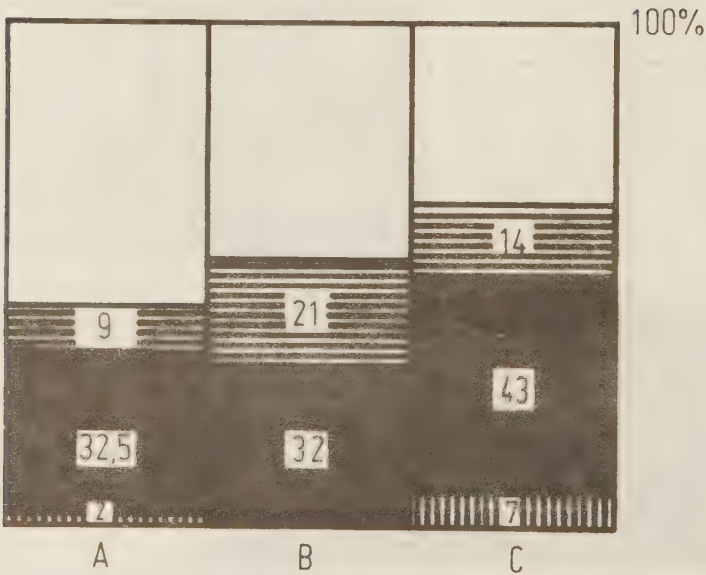
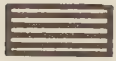


Abbildung 8
Verteilung der verschiedenen Hyperlipoproteinämie-
Typen bei Patienten mit ischämischem cerebralen
Insult. Abhängigkeit vom relativen Körpergewicht.
A $\pm$ 10 % vom Idealgewicht
B 11 - 30 % Übergewicht
C mehr als 30 % Übergewicht



asymptomat. Diabetes mellitus



manifestes Diabetes mellitus

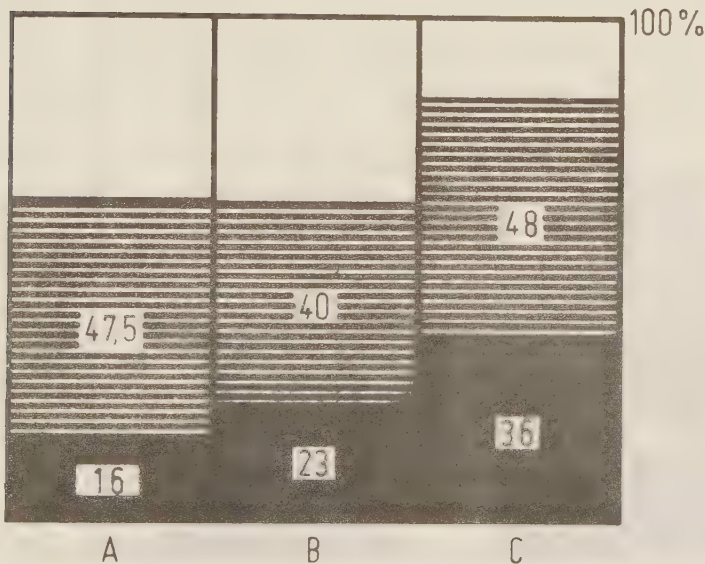


Abbildung 9
Häufigkeit einer diabetischen Stoffwechsella-
ge bei Patienten mit ischämischen cerebralen Insult.
Abhängigkeit vom relativen Körpergewicht.
A $\pm 10\%$ vom Idealgewicht
B 11 - 30 % Übergewicht
C mehr als 30 % Übergewicht

 <10 (Zigaretten/d)

 10 - 19

 ≥20

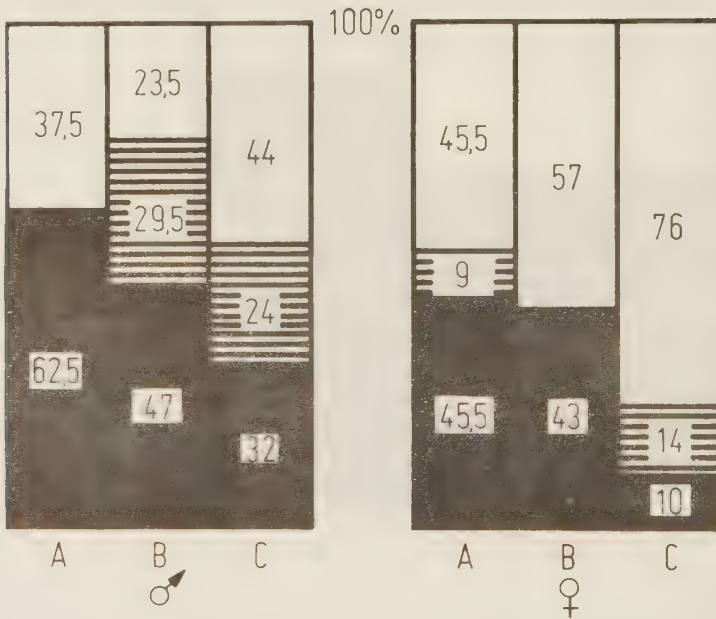


Abbildung 10

Rauchgewohnheiten bei Männern und Frauen mit ischämischem cerebralen Insult. Abhängigkeit vom Lebensalter.

A jünger als 50 Jahre

B 50 - 59 Jahre

C 60 Jahre und älter

bei den Männern doppelt so häufig wie bei den Frauen.

6. EKG-Veränderungen und manifeste cardiovasculäre
Erkrankungen in anderen Gefäßgebieten

Von 92 Patienten lagen Elektrokardiogramme im Original vor. Davon waren 26 völlig unauffällig. Die verschiedenen EKG-Veränderungen sind in Tab. 6 aufgeführt.

Bei 48 Patienten war der Schlaganfall die einzige klinische Manifestation einer Gefäßerkrankung.

37 Patienten hatten neben ihrem cerebrovasculären Ereignis eine manifeste Coronarerkrankung. Davon hatten 30 Patienten einen Herzinfarkt durchgemacht, 22 mit typischer Infarktanamnese, während sich bei 8 lediglich im EKG Kriterien für einen Herzinfarkt fanden. 7 Patienten hatten echte Angina-pectoris-Beschwerden (Belastungsabhängigkeit, positives Belastungs-EKG).

Wie häufig Herzinfarkt und cerebrale Ischämie bei den 8 Patienten mit "stummem Infarkt" gleichzeitig abgelaufen sind, oder wie häufig bei Patienten mit Infarktanamnese zum Zeitpunkt des Schlaganfalles ein unbemerkter Re-Infarkt abgelaufen ist, ist nicht sicher zu beurteilen, da nur ein Teil der Patienten akut in unserer Behandlung waren. Unter diesen fanden sich dreimal EKG-Veränderungen durch einen frischen Infarkt mit entsprechenden Fermentanstiegen. In 2 Fällen lag dabei ein Re-Infarkt vor.

Tabelle 6

EKG Befund	Zahl
unauffälliger Befund	26
Herzinfarkt	30
davon frisch	3
Linkshypertrophie	12
unspezifische Erregungs- rückbildungsstörungen	24
Innenschichtveränderungen unter Digitalis	4
absolute Arrhythmie bei Vor- hofflimmern	6
AV-Block I	3
Kompletter Linksschenkel- Block	3
Kompletter Rechtsschenkel- Block	2
supraventrikuläre Extrasystolie	4
ventrikuläre Extrasystolie	1
WPW-Syndrom	2

26 Patienten hatten periphere arterielle Durchblutungsstörungen mit Claudicatio intermittens. Bei 7 Patienten lagen Coronarerkrankungen und periphere arterielle Durchblutungsstörungen vor. Insgesamt fanden sich also bei über 50 % der Patienten mit ischämischem cerebralen Insult klinisch manifeste Durchblutungsstörungen anderer Gefäßgebiete.

Patienten mit gleichzeitigen Coronarerkrankungen oder peripheren arteriellen Durchblutungsstörungen unterschieden sich hinsichtlich des Vorkommens von Hyperlipoproteinämien und Diabetes mellitus deutlich von der Patientengruppe, bei der der Schlaganfall die einzige klinische Manifestation einer Gefäßerkrankung war. Lagen zusätzlich Coronarerkrankungen oder periphere arterielle Durchblutungsstörungen vor, so war der prozentuale Anteil an Hypercholesterinämien weitaus höher. Entsprechend häufiger kamen die Hyperlipoproteinämie-Typen IIa und IIb vor. Lag dagegen nur eine cerebrale Ischämie vor, fanden sich Hypercholesterinämien nicht wesentlich häufiger als beim Vergleichskollektiv. Der Typ IV hingegen war in allen Gruppen mehr als doppelt so häufig wie beim Vergleichskollektiv, am häufigsten in der Gruppe mit zusätzlichen peripheren arteriellen Durchblutungsstörungen (Abb. 11).

Bei der Gruppe mit gleichzeitigem Vorliegen von peripheren arteriellen Durchblutungsstörungen lag der prozentuale Anteil an manifestem Diabetes mellitus deutlich höher als in den anderen Gruppen (Abb. 12).

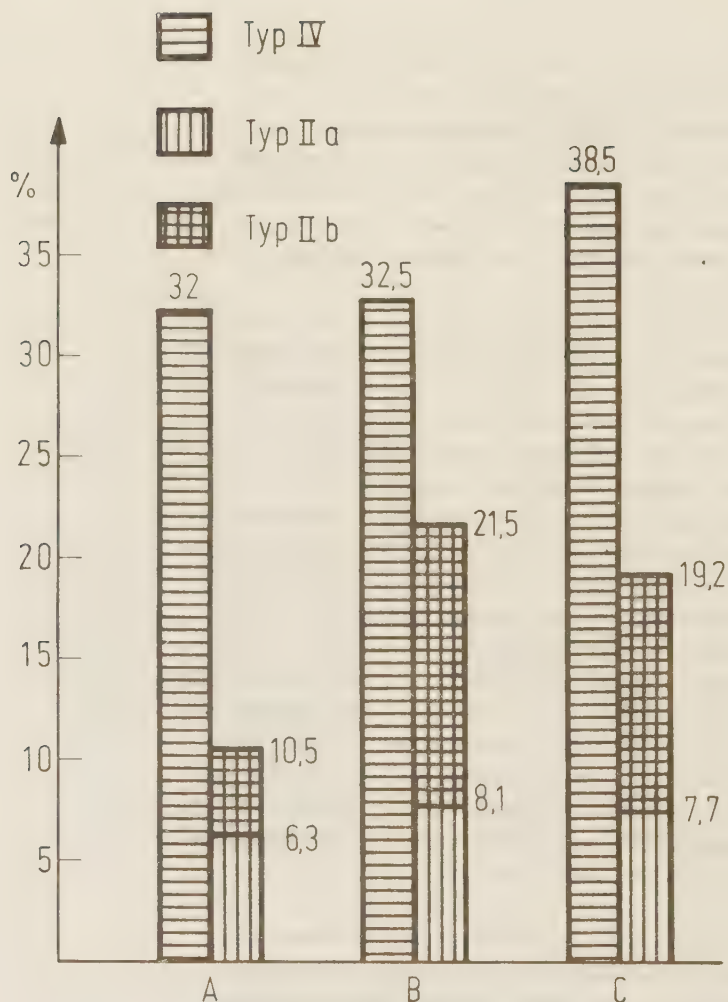
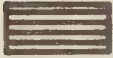


Abbildung 11

Häufigkeit der verschiedenen Hyperlipoproteinnämie-Typen bei Patienten mit ischämischem cerebralen Insult und gleichzeitigem Vorliegen einer Coronarerkrankung oder peripherer arterieller Durchblutungsstörungen,
 A ischämischer cerebraler Insult als einzige Manifestation einer degenerativen Gefäßerkrankung
 B ischämischer cerebraler Insult und Coronarerkrankung
 C ischämischer cerebraler Insult und periphere arterielle Durchblutungsstörungen



Ø Diabetes mellitus



asymptomatischer Diabetes mellitus



manifeste Diabetes mellitus

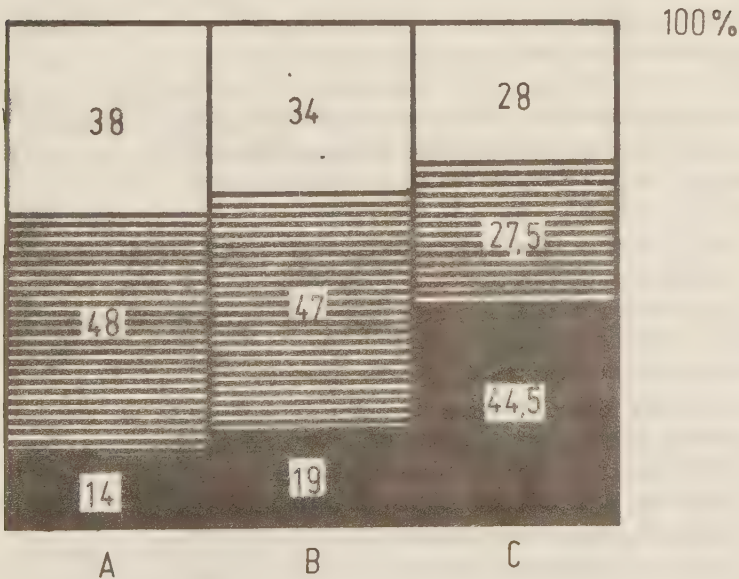


Abbildung 12
Häufigkeit eines Diabetes mellitus bei Patienten mit
ischämischem cerebralen Insult und gleichzeitigem Vorlie-
gen einer Coronarerkrankung oder peripherer arterieller
Durchblutungsstörungen.

- A ischämischer cerebraler Insult als einzige Manifesta-
tion einer degenerativen Gefäßerkrankung
- B ischämischer cerebraler Insult und Coronarerkrankung
- C ischämischer cerebraler Insult und periphere arterielle
Durchblutungsstörungen.

D i s k u s s i o n

1. Hyperlipidämien und Hyperlipoproteinämien

Epidemiologische Untersuchungen über Zusammenhänge zwischen dem Vorkommen coronarer Herzerkrankungen in verschiedenen Populationen und dem Serum-Cholesterinspiegel (79, 126), retrospektive Untersuchungen (3, 4, 54, 80) sowie Prospektiv-Studien (26, 37, 71) zeigten, daß hohe bzw. erhöhte Cholesterinspiegel einen Risikofaktor für coronare Herzerkrankungen darstellen. Ähnliches gilt für die Triglyceride, wie die Prospektiv-Studie von Stockholm zeigte (23). Entsprechend konnten bei Patienten mit coronaren Herzerkrankungen und auch peripheren arteriellen Durchblutungsstörungen im Vergleich zu gefäßgesunden Kontrollkollektiven gehäuft Hypertriglyceridämien nachgewiesen werden (3, 18, 81, 132).

Im Gegensatz zu den Coronarerkrankungen und peripheren arteriellen Durchblutungsstörungen sind Korrelationen zwischen cerebrovasculären Erkrankungen und Fettstoffwechselstörungen weniger deutlich. So ist besonders die Frage, ob Zusammenhänge zwischen Hypercholesterinämie und Schlaganfall bestehen, sehr umstritten. Der Großteil der Autoren konnte solche Beziehungen nicht feststellen (27, 30, 32, 46, 61, 63, 95, 96, 107, 122), andere sahen einen Trend (39, 67, 72, 76, 104), einige wenige wiesen eine positive Korrelation nach (2, 64, 91, 113, 123). Dagegen wurden erhöhte Triglyceridwerte von fast allen Untersuchern bei Patienten mit cerebrovasculären Erkrankungen häufiger gesehen, als bei Vergleichsgruppen (39, 67, 76, 104, 109).

Allerdings liegen Untersuchungen über das Verhalten der Triglyceridwerte im Serum bzw. Plasma von Patienten mit cerebralem ischämischen Insult nur vereinzelt vor.

In der hier untersuchten Patientengruppe kamen sowohl Hypercholesterinämien als auch Hypertriglyceridämien etwa zweimal so häufig vor wie beim Vergleichskollektiv. Sekundäre Hyperlipidämien spielten keine Rolle.

Von den verschiedenen Hyperlipoproteinämien war der Typ IV am häufigsten vertreten. Danach folgten Typ IIa und IIb. Ein Typ III lag bei 2 Patienten vor. Die Typen I und V konnten nicht nachgewiesen werden. Ähnliche Untersuchungen bei Patienten mit ischämischem cerebralen Insult mit genauer Differenzierung der Fettstoffwechselstörungen liegen in der Literatur nicht vor.

Divergierende Angaben verschiedener Autoren über die Rolle der Hypercholesterinämien könnten vielleicht zum Teil dadurch erklärt werden, daß Begleiterkrankungen bei den verschiedenen untersuchten Patientengruppen nicht ausreichend mitberücksichtigt wurden. So lagen bei den hier untersuchten Patienten, bei denen der cerebrale Insult die einzige Manifestation einer Gefäßkrankheit war, Hypercholesterinämien nicht wesentlich häufiger vor als beim Vergleichskollektiv. Bei zusätzlichen Coronarerkrankungen oder peripheren arteriellen Durchblutungsstörungen war dagegen der prozentuale Anteil an Hypercholesterinämien ungleich höher; entsprechend häufiger kamen die Hyperlipoproteinämie-Typen IIa und IIb vor.

Diese Befunde zeigen, daß bei Untersuchungen über die Häufigkeit der Hyperlipidämien bei cerebrovasculären Erkrankungen degenerative Gefäßerkrankungen anderer Lokalisation unbedingt mitberücksichtigt werden müssen.

Bei den Hypertriglyceridämien zeigten sich solche Unterschiede nicht. Der Typ IV war in allen Gruppen mehr als doppelt so häufig wie beim Vergleichskollektiv.

2. Diabetes mellitus:

In der vorliegenden Untersuchung hatten 22 % der Patienten einen manifesten Diabetes mellitus. Diese Prozentangaben entsprechen den Befunden der meisten Untersucher (38, 89, 112). Auch hinsichtlich der Häufigkeit eines asymptomatischen Diabetes mellitus ergaben sich gegenüber Literaturangaben (20, 47, 67) keine wesentlichen Differenzen. Bei 42 % der Patienten lag ein asymptomatischer Diabetes mellitus vor.

Der Anteil von manifestem und asymptomatischen Diabetes mellitus ist demnach bei Schlaganfall-Patienten sehr hoch. Diese Befunde werden durch pathologisch-anatomische Untersuchungen über Zusammenhänge von Diabetes mellitus und degenerativen Veränderungen an den cerebralen Gefäßen unterstützt (5, 13, 51, 68).

3. Arterielle Hypertonie:

Über die wesentliche Bedeutung der Hypertonie als Risikofaktor für die Entstehung cerebrovasculärer Erkrankungen herrscht bei allen Untersuchern Übereinstimmung (2, 7, 10, 27, 46, 63, 69, 75, 89, 96). Bei dem hier untersuchten Patientenkollektiv wurden in 62 % erhöhte systolische und / oder diastolische Blutdruckwerte festgestellt. Die Unterschiede zum Vergleichskollektiv waren in der Gruppe der unter 50jährigen am deutlichsten.

4. Übergewicht:

Über 50 % der untersuchten Patienten waren übergewichtig. Ob die Adipositas allein einen Risikofaktor für degenerative Gefäßerkrankungen darstellt oder nur durch Beeinflussung anderer Risikofaktoren wie Hyperlipidämien, Diabetes mellitus und Hypertonie, wirkt, ist unklar. Es ist bekannt, daß Übergewicht zur Manifestation bzw. Verschlechterung einer diabetischen Stoffwechsellage führen kann (19, 21). So hatten Patienten mit starkem Übergewicht häufiger eine diabetische Stoffwechsellage als die Normalgewichtigen.

Ähnliche Zusammenhänge wurden auch für Hyperlipidämien und für die arterielle Hypertension beschrieben (36, 106).

5. Rauchgewohnheiten:

Die Rauchgewohnheiten sind schwer zu bewerten, da ein Vergleichskollektiv fehlt. Vergleichsgruppen anderer

Autoren sind nur mit großem Vorbehalt zu verwenden, da Statistiken aus unterschiedlichen Gruppen und aus verschiedenen Jahren differieren. Bei Verwendung dieser Vergleichszahlen ergeben sich nur geringe Unterschiede zum vorliegenden Patientenkollektiv. Dieser Befund deckt sich mit den Angaben der meisten Autoren, die einen Zusammenhang zwischen Rauchen und cerebrovasculären Erkrankungen ablehnen (11, 52, 74, 122).

Die vorliegende Retrospektiv-Studie über die Häufigkeit bestimmter potentieller Risikofaktoren bei Patienten mit ischämischem cerebralen Insult ist rein deskriptiv. Aussagen über Kausalzusammenhänge bleiben Prospektiv-Studien, insbesondere jedoch primären bzw. sekundären Präventivuntersuchungen vorbehalten. Über den Risikofaktor Hypertonie liegen solche Untersuchungen schon vereinzelt vor (65, 94), die für seine kausale Bedeutung für die Entstehung cerebrovasculärer Erkrankungen sprechen.

Z u s a m m e n f a s s u n g

Es wurde die Häufigkeit von verschiedenen potentiellen Risikofaktoren bei 104 Patienten mit ischämischem cerebralen Insult untersucht. Besondere Beachtung fanden die Hyperlipoproteinämien, der Diabetes mellitus und die arterielle Hypertonie.

Hyperlipoproteinämien kamen mehr als doppelt so häufig vor, wie bei einem Vergleichskollektiv. Ein manifester Diabetes mellitus bestand bei 22 % der Patienten. Weitere 42 % wiesen einen asymptomatischen Diabetes mellitus auf. 62 % der Patienten hatten erhöhte systolische und / oder diastolische Blutdruckwerte.

Daneben wurden Gewicht, Rauchgewohnheiten und degenerative Gefäßerkrankungen anderer Lokalisationen registriert.

Die Bedeutung der verschiedenen Risikofaktoren wurde diskutiert.

L i t e r a t u r v e r z e i c h n i s

1. ADAMS, G.F.: Prospects for patients with strokes, with special reference to the hypertensive hemiplegic.
Brit. Med. J. 1965 II, 253.
2. ADLER, E.: Stroke in Israel 1957-1961.
Jerusalem, Israel 1969.
3. ALBRINK, M.J.: Triglycerides, lipoproteins and coronary artery disease.
Arch. intern. Med. 109, 145 (1962).
4. ALBRINK, M.J.,
 MEIGS, W.,
 MAN, E.B.: Serumlipids, hypertension and coronary artery disease.
Amer. J. Med. 31, 4 (1961).
5. ALEX, M., BARON,
 E.K., GOLDENBERG, S.,
 BLUMENTHAL, H.T.: An autopsy study of cerebrovascular accidents in diabetes mellitus.
Circulation 25, 663 (1962).
6. ARING, C.D.: Differential diagnosis of cerebrovascular stroke.
Arch. intern. Med. 113, 195 (1964).
7. BAKER, A.B.,
 IANNONE, A.: Cerebrovascular disease VII.
A study of etiologic mechanisms.
Neurology 11, 23 (1961).
8. BAKER, A.B.,
 KINNARD, J.,
 IANNONE, A.: Cerebrovascular disease VIII.
Role of nutritional factors.
Neurology 11, 380 (1961).
9. BAKER, A.B., RESCH,
 A.J., LOEWENSON,
 R.B.: Hypertension and cerebral atherosclerosis.
Circulation 39, 701 (1969).
10. BAKER, R.N.,
 SCHWARTZ, W.S.,
 RAMSEYER, J.C.: Prognosis among survivors of ischemic stroke.
Neurology 18, 933 (1968).
11. BALOW, J. ALTER,
 M., RESCH, J.A.: Cerebral thromboembolism.
A clinical appraisal of 100 cases.
Neurology 16, 559 (1966).

12. BEAUMONT, J.L.,
CARLSON, L.A.,
COOPER, G.R.,
FEJFAR, Z.,
FREDRICKSON, D.S.,
STRASSER, T.:
Classification of hyperlipidaemias
and hyperlipoproteinaemias.
Bull. Wld. Hlth. Org. 43, 891 (1970).
13. BELL, E.T.:
A postmortem study of vascular
disease in diabetes.
Arch. pathol. 53, 444 (1952).
14. BENEDEK, T.G.:
Correlations of serum uric acid
and lipid concentrations in normal,
gouty and atherosclerotic men.
Ann. intern. Med. 66, 851 (1967).
15. BERKSON, D.,
STAMLER, J.:
Epidemiological findings on cerebro-
vascular disease and their impli-
cations.
J. atheroscler. Res. 5, 189 (1965).
16. BERNSMEIER, A.:
Differentialdiagnose cerebraler Durch-
blutungsstörungen. In: Bodechtel, G.
(Hrsg): Differentialdiagnose neurolo-
gischer Krankheitsbilder 3. Aufl.
Stuttgart 1970.
17. BERNSMEIER, A.,
GOTTSTEIN, U.:
Der Schlaganfall.
Internist 4, 55 (1963).
18. BEYRER, K., MAY,
R., SAILER, S.:
Blutlipide und Glukosetoleranz bei
100 Patienten mit arteriosklerotischem
Verschluß an den unteren Extremitäten.
Wien klin. Wschr. 80, 392 (1968).
19. BIERMAN, E.L.,
BAGDADE, J.D.,
PORTE, D.:
Obesity and diabetes: The odd couple
Amer. J. Clin. Nutr. 21, 1434 (1968).
20. BÖHLE, E.,
SCHRADER, W.:
Über latente Störungen des Kohlen-
hydratstoffwechsels bei nichtdiabe-
tischen Arteriosklerotikern.
Münch. med. Wschr. 102, 565 (1960).
21. BOTTERMANN, P.,
SCHWARZ, K.,
SCHULZE-SÖLDE, R.,
DAMBACHER, M.:
Untersuchungen über den Fettstoff-
wechsel bei der Fettsucht.
Diabetologia 1, 180 (1965).

22. BURSTEIN, M.,
SAMAÏLLE, S.J.: Sur un dosage rapide du cholestérol
lié aux α - et aux β -Lipoprotéines du
sérum.
Clin. Chim. Acta 5, 609 (1960).
23. CARLSON, L.A.,
BÖTTIGER, L.E.: Ischaemic heart disease in relations
to fasting values of plasma trigly-
cerids and cholesterol.
Lancet 1972 I, 865.
24. CARMON, A., LAVY,
S., SCHWARTZ, A.: Correlation of clinical and angio-
graphic findings in one hundred
patients with completed stroke.
J. neurol. sci. 4, 111 (1967).
25. CARTER, A.B.: Hypotensive therapy in stroke
survivors.
Lancet 1970 I, 485.
26. CHAPMAN, J.M.,
MASSEY, F.J.: The interrelationship of serum
cholesterol, hypertension, body
weight and risk of coronary heart
disease. Results of the first ten
years followup in the Los Angeles
Heart Study.
J. chronic. Dis. 17, 933 (1964).
27. CHAPMAN, J.M.,
REEDER, L.G.,
BORUN, E.R.,
CLARK, V.A.,
COULSON, A.H.: Epidemiology of vascular lesions
affecting the central nervous system:
The occurrence of strokes in a sample
population under observation for
cardiovascular disease.
Amer. J. publ. Health 56, 191 (1966).
28. CHIN, H.P.,
BLANKENHORN, D.H.: Separation and quantitative analysis
of serum lipoproteins by means of elec-
trophoresis on cellulose acetate.
Analyt. Biochem. 19, 177 (1967).
29. CONTORNI, L.: Il circolo collaterale vertebro-
vertebrale nella oblitterazione dell'ar-
teria subclavia alla sua origine
Minerva chir. 15, 268 (1960).
30. CUTLER, J.L.: Cerebrovascular disease in an elderly
population.
Circulation 36, 394 (1967).

31. DARLING, S.T.,
CLARK, H.C.;
Arteritis syphilitica obliterans.
(A pathological report of several
cases of complete occlusion of large
arteries-aorta, carotid and subcla-
vian, in which syphilis was the
causative factor).
J. Med. Res. 32, 1 (1915).
32. DAYTON, S.,
CHAPMAN, J.M.,
PEARCE, M.L.,
POPJAK, G.;
Cholesterol, atherosclerosis,
ischemic heart disease, and stroke.
Ann. intern. Med. 72, 97 (1970).
33. DE LALLA, O.F.,
GOFMAN, J.W.;
Ultracentrifugal analysis of serum
lipoproteins.
Meth. Biochem. Anal. 1, 459 (1954).
34. EGGSTEIN, M.,
KRETZ, F.H.;
Eine neue Bestimmung der Neutralfette
im Blutserum und Gewebe.
Klin. Wschr. 44, 262 (1966).
35. EISENBERG, H.,
MORRISON, J.T.,
SULLIVAN, P.,
FOOTE, F.M.;
Cerebrovascular Accidents.
J. Amer. med. Ass. 189, 883 (1964).
36. ENGLHARDT, A.;
Metabolische Aspekte der Fettsucht.
Dsch. Med. Wschr. 97, 161 (1972).
37. EPSTEIN, F.H.,
OSTRANDER, L.D.,
JOHNSON, B.C.,
PAYNE, M.W.,
HAYNER, N.S.,
KELLER, J.B.,
FRANCIS, Th.;
Epidemiological studies of cardio-
vascular disease in a total
community-Tecumseh, Michigan,
Ann. intern. Med. 62, 1170 (1965).
38. ERBSLÖH, F.,
ROMPEL, K.;
Apoplektischer Insult als Verlaufser-
eignis der zerebralen Arteriosklerose.
Med. Klin. 64, 2059 (1969).
39. FELDMAN, R.;
ALBRINK, M.;
Serumlipids and cerebrovascular
disease.
Arch. neurol. 10, 91 (1964).

40. FINKE, J.: Derzeitiger Stand der Differentialdiagnose apoplektischer Insulte. Dsch. med. Wschr. 89, 1983 (1964).
41. FÖDISCH, H.J., KLOSS, K.: Thrombotische Verschlüsse im Strombahngebiet der Arteria carotis nach stumpfen Schädel-Hals-Traumen. Hefte zur Unfallheilkunde (Beiheft) 88, (1966).
42. FOGELHOLM, R.: Occlusive lesions of the cervical arteries in patients with ischemic cerebrovascular disease. Acta neurol. scand. 46, Suppl. 42 (1970).
43. FONSECA-WOLLHEIM, F. da: Enzymatische Glucosebestimmung in hämolysierten Blutproben ohne Störung durch Fructose. Zsch. klin. Chem. u. klin. Biochem. 2, 497 (1971).
44. FREDRICKSON, D.S., LEES, R.S.: A system for phenotyping hyperlipoproteinemia. Circulation 31, 321 (1965).
45. FREDRICKSON, D.S., LEVY, R.I., LEES, R.S.: Fat transport in lipoproteins. An integrated approach to mechanisms and disorders. New Engl. J. Med. 276, 34, 94, 148, 215, 273 (1967).
46. GERTLER, M.M., RUSK, H.A., WHITER, H.H., LEETMA, H.E., EHRENKRANZ, M.: Ischemic cerebrovascular disease. The assesment of risk factors. Geriatrics 23, 135 (1968).
47. GERTLER, M.M., LEETMA, H.E., SALUSTE, E., COVALT, D.A., ROSENBERGER, J.L.: Covert diabetes mellitus in ischämie heart and cerebrovascular disease. Geriatrics 27, 105 (1972).
48. GIFFORD, A.J.: An epidemiologic study of cerebrovascular disease. Amer. J. publ. Hlth. 56, 452 (1966).

49. GORDON, T.,
KANNEL, W.B.: Predisposition to atherosclerosis in the head, heart and legs. The Framingham study. J. Amer. Med. Ass. 221, 661 (1972).
50. GREEN, D.,
JOYNT, R.J.: Vascular accidents to the brainstem associated with neck manipulation. J. Amer. Med. Ass. 170, 522 (1959).
51. GRUNNET, M.L.: Cerebrovascular disease: Diabetes and cerebral atherosclerosis. Neurology 13, 486 (1963).
52. HAMMOND, E.C.,
HORN, D.: Smoking and death rates - report on 44 months of follow-up of 187783 men. J. Amer. Med. Ass. 166, 1159 u. 1295, (1958).
53. HAVEL, R.J.,
EDER, H.A.,
BRAGDON, J.H.: The distribution and chemical composition of ultracentrifugally separated lipoproteins in human serum. J. clin. Invest. 34, 1345 (1955).
54. HEINLE, R.A.,
LEVY, R.I.,
FREDRICKSON, D.S.,
GORLIN, R.: Lipid and carbohydrate anomalies in patients with angiographically documented coronary artery disease. Amer. J. Cardiol. 24, 178 (1969).
55. HEINTZ, R.,
LOSSE, H. (Hrsg): Arterielle Hypertonie: Pathogenese-Klinik-Therapie. Stuttgart 1969.
56. HERRSCHAFT, H.: Die Zirkulationsstörungen der Arteria vertebralis. Arch. Psychiat. Nervenkr. 213, 22 (1970).
57. HEYDEN, S.: Die Atherogenese in den verschiedenen Gefäßgebieten vom epidemiologischen Standpunkt. Mat. med. Nordmark 19, 566 (1967).
58. HEYDEN, S.: Epidemiology. In: F.G. Schettler (ed): Atherosclerosis. Amsterdam-London-New-York 1969, 169.

59. HEYDEN, S.: Extrakranialer thrombotischer Arterienverschluß als Folge von Kopf- und Halsverletzungen. Mat. med. Nordmark 23, 24 (1971).
60. HEYDEN, S., CASSEL, J.C., BARTEL, A., TYROLER, H.A., HAMES, C.G., CORNONI, J.C.: Body weight and cigarette smoking as risk factors. Arch. intern. Med. 128, 915 (1971).
61. HEYDEN, S., HAMES, C.G.: Epidemiologie der Apoplexiehäufigkeit und prädisponierende Risikofaktoren in Evans County, Georgia. Dtsch. Med. J. 22, 401 (1971).
62. HEYDEN, S., HAMES, C.G., BARTEL, A., CASSEL, J.C., TYROLER, H.A., CORNONI, J.C.: Weight and weight history in relation to cerebrovascular and ischemic heart disease. Arch. int. Med. 128, 956 (1971).
63. HEYMAN, A., KARP, H.R., HEYDEN, S., BARTEL, A., CASSEL, J.C., TYROLER, H.A., HAMES, C.G.: Cerebrovascular disease in the biracial population of Evans County, Georgia. Arch. int. Med. 128, 949 (1971).
64. HEYMAN, A., NEFZGER, M.D., ESTES jr., E.H.: Serum cholesterol level in cerebral infarction. Arch. Neurol. 5, 264 (1961).
65. HOOD, B., AURELL, M., FALKHAGEN, T., OLANDERS, S., BJORK, S.: Hypertension and cerebrovascular disease: Active antihypertensive treatment and cerebrovascular lesions. Cerebral vascular disease. 5th conference. New-York 1966, 83.
66. HSIEH, H.H.: Cerebrovascular disease: A comparative study of cerebral and visceral arteries. Neurology 17, 752 (1967).

67. JAKOBSON, T.: Glucose tolerance and serum lipid levels in patients with cerebrovascular disease. Acta Med. Scand. 182, 233 (1967).
68. JÖRGENSEN, L., TORVIK, A.: Ischaemic cerebrovascular diseases in an autopsy series part 1: Prevalence, location and predisposing factors in verified thrombo-embolic occlusions, and their significance in the pathogenesis of cerebral infarction. J. Neurol. Sci. 2, 490 (1966).
69. KANNEL, W.B.: An epidemiologic study of cerebrovascular disease. Cerebral vascular diseases. 5th Conference, New-York 1966, 53.
70. KANNEL, W.B., CASTELLI, W.P., GORDON, T., MCNAMARA, P.M.: Serum cholesterol, lipoproteins and the risk of coronary heart disease Ann. Int. Med. 74, 1 (1971).
71. KANNEL, W.B., DAWBER, T.R., KAGAN, A., REVOTSKIE, N., STOKES, J.: Factors of risk in the development of coronary heart disease: Six-years follow-up experience. Ann. intern. Med. 55, 33 (1961).
72. KANNEL, W.B., DAWBER, T.R., COHEN, M.E., MCNAMARA, P.M.: Vascular disease of the brain - epidemiologic aspects: The Framingham study. Amer. J. Publ. Health 55, 1355 (1965).
73. KANNEL, W.B., WOLF, P.A., VERTER, J., MCNAMARA, P.M.: Epidemiologic assessment of the role of blood pressure in stroke. The Framingham study. J. Amer. Med. Ass. 214, 301 (1970).
74. KATSUKI, S., HIROTA, Y.: Current concept of the frequency of cerebral hemorrhage and cerebral infarction in Japan. Cerebral Vascular Diseases, 5th Conference. New-York 1966, 99.

75. KATSUKI, S.,
OMAE, T., OKABE,
N., NISHIMARU, K.,
YAMAGUCHI, T.,
KIMOTO, K.,
NISHINO, Y.:
Hypertension and cerebral atherosclerosis in relation to cerebral infarction and cerebral hemorrhage. In: K.J. Zülch (ed): Cerebral circulation and stroke.
Berlin-Heidelberg-New-York, 1971.
76. KATSUKI, S.,
UZAWA, H.,
FUJIMI, S.,
SHIRATSUCHI, K.,
ITO, Y.:
Studies on blood lipids in cases with cerebrovascular disease.
Jap. Heart J. 5, 101 (1964).
77. KAZNER, E.,
KUBICKI, St.,
KUNZE, St.,
SCHIEFER, W.,
WENDE, S.:
Die Bedeutung der klinischen Zusatzuntersuchungen für die Differentialdiagnose: Zerebrale Massenblutung, Hirninfarkt.
Fortsch. Neurol. Psychiat. 37, 225 (1969).
78. KEHRER, H.E.:
Therapie der zerebralen Komplikationen
In: Heinz, R., Losse, H. (Hrsg):
Arterielle Hypertonie. Pathogenese-Klinik-Therapie. Stuttgart 1969, 376.
79. KEYS, A., KIMURA,
N., KUSUKAWA, A.,
BRONTE-STEWART, B.,
KEYS, M.H.,
LARSEN, N.:
Lessons from serum cholesterol studies in Japan, Hawaii and Los Angeles.
Ann. intern. Med. 48, 83 (1958).
80. KLEMENS, U.H.,
BREMER, A.,
WNUCK, E.v.,
LÖWIS of MENAR,
P. v.:
Häufigkeit von Hyperlipoproteinämien mit Typenverteilung bei Patienten mit Herzinfarkt und Angina pectoris.
Z. Ernährungswiss. Suppl. 12, 61 (1972).
81. KLEMENS, U.H.,
LÖWIS of MENAR,
P.v., BREMER, A.,
WNUCK, E.v.,
SCHRÖDER, R.:
Hyperlipoproteinämien und Coronar-
erkrankungen.
Klin. Wschr. 50, 139 (1972).
82. KLEMENS, U.H.,
SCHMALBECK, J.:
Lipoprotein-Elektrophorese auf Celluloseacetat-Membranen. Eine für die klinische Routine geeignete analytische und semiquantitative Methode.
Z.klin. Chem. 7, 540 (1969).

83. KLEMENS, U.H.,
SCHMALBECK, J.: Qualitativer Vergleich der Lipoprotein-Elektrophorese auf Cellulose-acetatmembranen mit der Fraktionierung von Lipoproteinen in der präparativen Ultrazentrifuge. Z. klin. Chem. 8, 163 (1970).
84. KLEMENS, U.H.,
SCHMALBECK, J.: Quantitativer Vergleich der Lipoprotein-Elektrophorese auf Cellulose-acetatmembranen mit der Fraktionierung von Lipoproteinen in der präparativen Ultrazentrifuge. Z. klin. Chem. 8, 166 (1970).
85. KRÄMER, W.: Basiläre Ischämieattacken und basilärer Schlaganfall. Med. Klinik 64, 2073 (1969).
86. KRAYENBÜHL, H.,
WEBER, G.: Die Thrombose der Arteria carotis interna und ihre Beziehung zur Endangitis obliterans Winiwarter-Buerger. Helv. Med. Acta 11, 327 (1944).
87. LEES, R.S.,
HATCH, F.T.: Sharper separation of lipoprotein species by paper electrophoresis in albumin containing buffer. Clin. Res. 13, 327 (1965).
88. LISA, J.R.,
MAGIDAY, M.,
GALLOWAY, I.,
HART, J.F.: Arteriosclerosis with diabetes mellitus. J. Amer. Med. Ass. 120, 192 (1942).
89. LOUIS, S.,
MCDOWELL, F.: Stroke in young adults. Ann. intern. Med. 66, 932 (1967).
90. LOW-BEER, T.,
PHEAR, D.: Cerebral infarction and hypertension. Lancet 1961 I, 1303.
91. MCDOWELL, F.,
LOUIS, S., HEYMAN,
A., ARONS, M.: Nonembolic cerebral infarction in young adults. Cerebral Vascular Diseases, 6th Conferenc, New-York 1968, 23.

92. MCDOWELL, F.H.,
POTES, J.,
GROCH, S.: The natural history of internal
carotid and vertebral-basilar artery
occlusion.
Neurology 11, 153 (1961).
93. MARQUARDSEN, J.: The natural history of acute cerebro-
vascular disease.
Acta neurol. Scand. 45, Suppl. 38
(1969).
94. MARSHALL, J.: A trial of long-term hypotensive
therapy in cerebrovascular disease
Lancet 1964 I, 10.
95. MARSHALL, J.,
KAESER, A.C.: Survival after nonhaemorrhagic
cerebrovascular accidents.
Brit. med. J. 1961 II, 73.
96. MEYER, J.S.,
WALTZ, A.G.,
HESS, J.W., ZAK, B.: Serumlipids and cholesterol levels
in cerebrovascular disease.
Arch. Neurol. 1, 303 (1959).
97. MILLIKAN, C.H.
et al: A classification and outline of
cerebro-vascular diseases.
Neurology 8, 397 (1958).
98. MOLCHANOV, V.: Alterations in the concentration of
cholesterol and lipoproteins in the
serum of patients with disorders of
the cerebral circulation.
Chem. Abstr. 60, 16327e (1964).
99. MUMENTHALER, M.,
HUBER, P.,
GRANDJEAN, P.H.: Cerebrovasculäre Insulte bei jungen
Frauen. Ätiologische Analyse.
Z. Neurol. 198, 46 (1970).
100. OSTRANDER, L.D.,
FRANCIS, jr., T.,
HAYNER, N.S.,
KJELSBERG, M.O.,
EPSTEIN, F.H.: The relationship of cardiovascular
disease to hyperglycaemia.
Ann. int. Med. 62, 1188 (1965).
101. PAFFENBERGER, R.S.
jr., WING, A.L.: Characteristics in youth predisposing
to fatal stroke in later years.
Lancet 1967 I 753.

102. PATERSON, J.C.,
ARMSTRONG, R.,
ARMSTRONG, E.C.: Serum lipid levels and the severity of coronary and cerebral atherosclerosis in adequately nourished men, 60 - 69 years of age. *Circulation* 27, 229 (1963).
103. PAULSON, O.B.: Cerebral apoplexy (stroke): Pathogenesis, pathophysiology and therapy as illustrated by regional blood flow measurement in the brain. *Stroke* 2, 327 (1971).
104. PEARCE, J.,
AZIZ, H.: Uric acid and serum lipids in cerebrovascular disease. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.* 32, 88 (1970).
105. PFLANZ, M.: Epidemiologie des normalen Blutdrucks: Anlage und Umwelt, ethnische, konstitutionelle, nutritive und klimatische Einflüsse. In: Heintz, R., Losse, H. (Hrsg): *Arterielle Hypertonie. Pathogenese-Klinik-Therapie.* Stuttgart 1969, 54.
106. PFLANZ, M.: Essentielle Hypertonie. Epidemiologie, Soziologie. In: Heintz, R., Losse, H. (Hrsg): *Arterielle Hypertonie. Pathogenese-Klinik-Therapie.* Stuttgart 1969, 163.
107. PHIKANEN, T.,
LESKINEN, E.: Serumcholesterinspiegel bei der Cerebralsklerose und einige Medikationsversuche mit lipoaktiven Substanzen. *Nervenarzt* 32, 376 (1961).
108. POLLOK, M.,
JACKSON, B.M.: Fibromuscular dysplasia of the carotid arteries. *Neurology* 21, 1226 (1971).
109. PONNOUSSAMY, J.,
ABAZA, A.: L'intérêt de l'hypertriglycéridémie comme signe biologique de la maladie athéromateuse. *Presse Méd.* 71, 2131 (1963).
110. PRINEAS, J.,
MARSHALL, J.: Hypertension and cerebral infarction. *Brit. med. J.* 1966 I, 14.

111. RANDRUP, A.,
PAKKENBERG, H.: Plasma triglyceride and cholesterol levels in cerebrovascular disease. J. atheroscl. Res. 7, 17 (1967).
112. ROBINSON, R.W.,
COHEN, W.D.,
HIGANO, N.,
MEYER, R.,
LUKOWSKY, G.H.,
MCLAUGHLIN, R.B.: Life-table analysis of survival after cerebral thrombosis-10 years experience. J. Amer. Med. Ass. 169, 1149 (1959).
113. ROBINSON, R.W.,
HIGANO, N.,
COHEN, W.D.: Comparison of serum lipid levels in patients with cerebral thrombosis and in normal subjects. Ann. intern. Med. 59, 180 (1963).
114. SCHILLING, F.J.,
CHRISTAKIS, G.,
ORBACH, A.,
BECKER, W.H.: Serum cholesterol and triglycerid. An epidemiological and pathogenetic interpretation. Amer. J. clin. Nutr. 22, 133 (1969).
115. SCHMIDT, F.H.,
DAHL, K. v.: Zur Methode der enzymatischen Neutralfettbestimmung in biologischem Material. Z. klin. Chem. 6, 156 (1968).
116. SCHRADER, W.,
BÖHLE, E.,
BIEGLER, R.: Humoral changes in arteriosclerosis. Lancet 1960 II, 1409.
117. SCHWANDT, P.: Die sekundären Hyperlipoproteinämien. Münch. Med. Wschr. 115, 644 (1973).
118. SCRIBA, P.C.,
SCHWARZ, K.: Zur Früherfassung einer latenten diabetischen Stoffwechsellaage. Münch. Med. Wschr. 35, 1522 (1964).
119. SCRIBA, P.C.,
SCHWARZ, K.,
HOFMANN, G.G.: Vergleich klinischer Methoden zur Erfassung des latenten Diabetes mellitus. Dsch. Med. Wschr. 91, 753 (1966).
120. SPATZ, H.: Über die Beteiligung des Gehirns bei der "Winiwarter-Buergerschen Krankheit" (Thromboendangiitis obliterans). Dsch. Z. Nervenheilk. 136, 86 (1935).
121. STATISTISCHES
BUNDESAMT WIESBADEN
(HRSG): Statistisches Jahrbuch für die Bundesrepublik Deutschland 1971. Stuttgart und Mainz 1971.

122. STEINMANN, B.: Epidemiologie der Apoplexie.
M'Kurse ärztl. Fortbild. 16, 639
(1966).
123. STEINMANN, B.: Zur Pathogenese der Apoplexie im
Alter unter 50 Jahren.
Schweiz. Med. Wschr. 99, 1098 (1969).
124. TAKAYASU, M.: A case with peculiar changes of the
central retinal vessels.
Acta soc. ophthalm. Jap. 12, 554
(1908).
125. TEUSCHER, A.,
RICHTERICH, R.: Neue schweizerische Richtlinien zur
Diagnose des Diabetes mellitus.
Schweiz. Med. Wschr. 101, 345 (1971).
126. TOOR, M.,
KATCHALSKY, A.,
AGMON, J.,
ALLALOUF, D.: Atherosclerosis and related factors
in immigrants to Israel.
Circulation 22, 265 (1960).
127. VOLLMAR, J.,
EL BAYAR, M.,
KOLMAR, D.,
PFLEIDERER, Th.,
DIETZEL, P.B.: Zerebrale Durchblutungsinsuffizienz
bei Verschlußprozessen der Arteria
subclavia ("subclavian-steal effect").
Dtsch. Med. Wschr. 90, 8 (1965).
128. WALTER, P.F.,
REED jr., S.D.,
WENGER, N.K.: Transient cerebral ischemia due to
arrhythmias.
Ann. int. Med. 72, 471 (1970).
129. WERNER, T.,
SINN, H.O.,
WOEBER, K.H.: Gesundheitliche Schäden durch Rauchen.
Med. Klin. 64, 143 (1969).
130. WIDMER, L.K.,
HARTMANN, G.,
DUCHOSAL, F.,
PLECHL, S.-Ch.: Risikofaktoren und Gliedmaßenarterien-
Verschluß.
Dsch. Med. Wschr. 94, 1107 (1969).
131. WOHLFEIL, R.,
SCHIFFTER, R.,
SCHLIACK, H.: Schlaganfälle junger Frauen bei
Einnahme von Ovulationshemmern.
Fortschr. Neurol. Psychiatr. 41,
166 (1973).

132. WOLLENWEBER, J.,
DOENECKE, P.,
GRETEN, H., HILD,
R., NOBBE, F.,
SCHMIDT, F.H.,
WAGNER, E.:
Zur Häufigkeit von Hyperlipidämie,
Hyperurikämie, Diabetes mellitus,
Hypertonie und Übergewicht bei
arterieller Verschlusskrankheit.
Dsch. Med. Wschr. 96, 103 (1971).
133. WORLD HEALTH
ORGANISATION:
Hypertension and coronary heart
disease: Classification and criteria
for epidemiological studies.
Wld. Hlth. Org. techn. Rep. Ser.
168, (1959).
134. ZIELKE, H.:
Statistische Untersuchungen bei
cerebralen Durchblutungsstörungen
Dtsch. Gesundheits-Wes. 22, 1489
(1967).

Herrn Prof. Dr. H. Schliack und Herrn Ass. Prof.
Dr. U. Klemens möchte ich für die Anregung zu
dem Thema und ihre hilfreiche Unterstützung bei
der Abfassung der Arbeit herzlich danken.

L e b e n s l a u f

Am 23. März 1943 wurde ich, Rüdiger Carl Schmidt, als Sohn des Steuerinspektors Carl Schmidt und seiner Ehefrau Margarethe, geb. Zimmermann, in Meseritz geboren. Mein Vater fiel am 1. Mai 1945.

Von 1949 bis 1953 besuchte ich die 3. Grundschule in Berlin und von 1953 an das Goethe-Gymnasium in Berlin-Wilmersdorf, wo ich 1962 die Reifeprüfung ablegte. Seit 1962 studierte ich an der Freien Universität Berlin Medizin und bestand am 1. Oktober 1968 die Ärztliche Prüfung. Nach Absolvierung der Medizinalassistentenzeit auf chirurgischen, inneren, geburts-hilflich-gynäkologischen und neurologischen Abteilungen erhielt ich am 3. März 1970 die Approbation als Arzt.

Vom 1. Mai 1970 bis zum 30. September 1972 war ich als Wissenschaftlicher Assistent in der Neurologischen Klinik und Poliklinik der Freien Universität Berlin im Klinikum Steglitz tätig. Seit dem 1. November 1972 arbeite ich als Assistenzarzt in der Neuropsychiatrischen Klinik Waldhaus Nikolassee.

